

MUNICH 1966
STANFORD UNIVERSITY
300 PASEO DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor : Professor Dr. A. Wiskott

NEUGEBORENE ZUCKERKRANKER MÜTTER

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rotraut Murr
aus Berlin

München 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0056

Druck und Schreibsatz: Andreas Funke, Offsetdruck,
34 Göttingen, Paulinerstraße 13
Eingang Gotmarstraße

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor : Professor Dr. A. Wiskott

NEUGEBORENE ZUCKERKRANKER MÜTTER

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rotraut Murr
aus Berlin

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. S. v. Berlin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Wiskott

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 5.4. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Vorwort	1
I. Der Begriff der Embryopathia diabetica (E.d.)	
1. Zeitliche Begrenzung. Zeitpunkt der schädigenden Einflüsse	2
2. Klinische Befunde	4
a) Riesenwuchs und trügerische Reife	4
b) Initialer Gewichtsverlust	5
c) Hypoglykämie	6
d) Serumelektrolyte	7
e) Blutbild	7
f) Mißbildungen	8
3. Perinatale Sterblichkeit	9
II. Ätiologie und Pathogenese der E.d.	
1. Erbgenese	11
a) Tierexperiment	11
b) Diabetischer Vater	11
c) Prä-Diabetes der Mutter	11
2. Peristatische Faktoren	12
a) Teratogenetische Faktoren	12
b) Hormonelle Gleichgewichtsstörung	13
c) Kh-Stoffwechselstörung. Hypoxämie	14
d) Schwangerschaftskomplikationen	16
e) Placentamorphologie	16
III. Darstellung des Krankheitsverlaufes bei 14 Neugeborenen diabetischer Mütter	
1. Verstorbene Kinder	18
2. Kinder, die überlebten	23
3. Diskussion	31

	Seite
IV. Möglichkeiten für eine günstige Beeinflussung der Entwicklung von Kindern zuckerkranker Mütter	
1. Bessere Aufklärung der zuckerkranken Frau	38
2. Sorgfältige Erhebung der Anamnese	38
3. Häufigere Kontrolle der Schwangeren	39
4. Oberste Richtlinien in der Behandlung	39
5. Zeitpunkt und Auswahl der Entbindungsmethode	39
6. Besonderheiten bei der Versorgung der Neugeborenen	40
 Zusammenfassung	 43
Literaturverzeichnis	45

VORWORT

Die Folgen und Gefahren der Zuckerkrankheit sind in ihren Auswirkungen schon gemindert worden. Bedeutete früher eine relativ leichte Erkrankung eine baldige schwere Schädigung, so ist jetzt durch die differenziertere Diagnostik und Therapie eine günstigere Lebensaus-sicht gewährleistet. Wesentliche Gefahren bestehen jedoch noch für die Neugeborenen und jungen Säuglinge zuckerkranker Mütter. Trotz ärztlicher Mühe ist es in vielen Fällen nicht möglich, ihr Leben zu erhalten. Einige Statistiken (9; 15; 25; 27; 48; 81) weisen nach wie vor Sterblichkeitsziffern um 50 % auf wie vor 10 Jahren, doch liegt gleichzeitig die Zahl von nur 11 % der JOSLIN-Klinik (Boston, Mas-sachusetts) in den USA vor. Um nicht einen Spitzenwert zu verallgemeinern, seien andere Ergebnisse herangezogen : HARTL 45 % (82), RAMONGUERRA 25 % (56), SIEGLER 17 % (64), SCHMOLLING 16 % (82), MESTWERDT 10-15 % (48), WORM 13 % (80), HAGBARD 9 % (24). Bei diesen Neugeborenen handelt es sich um das Syndrom der Embryopathia diabetica (E.d.), welches erstmalig von J.B. MAYER im Jahre 1953 definiert worden ist (45). Er faßte unter diesem Begriff den späten intrauterinen Fruchttod, den Tod in den ersten Lebenstagen und die Entwicklung von Riesenkindern und Mißbildungen zusammen.

Inzwischen ist bekannt geworden (24; 28; 30; 31; 56), daß es auch Kinder gibt, die ebenfalls jenen fetalen Schädigungen ausgesetzt sind, deren Mütter aber noch keinerlei Anzeichen für einen Diabetes mellitus bemerken, da sie erst in den der Schwangerschaft nachfolgenden Jahren manifest zuckerkrank werden.

Diese sogenannten prädiabetische Phase in Zusammenhang mit Schwangerschaft und Nachkommenschaft wird in der vorliegenden Arbeit nur an Hand der Literatur erörtert.

Es lagen von 14 Neugeborenen manifest zuckerkranker Mütter aus der Zeit zwischen 1958 und 1962 sowohl die Krankengeschichten als auch die Sektionsprotokolle der 5 verstorbenen Neugeborenen vor. Außerdem standen 10 Krankengeschichten der Mütter selber zur Verfügung. Diese Unterlagen wurden durch persönliche Befragung der Frauen über Verlauf und Behandlung während der Schwangerschaft ergänzt.

Aus der internationalen Statistik ist eine relativ günstige Mortalitätsrate von Neugeborenen zuckerkranker Mütter bekannt (9-15 %) (24; 48; 80). In der vorliegenden Arbeit werden die möglichen Todesursachen der Neugeborenen zuckerkranker Mütter untersucht. Die 14 Fälle, die von 1958-62 in der Münchner Universitäts-Kinderklinik beobachtet wurden, werden in Form genauer Einzelkatamnesen dargestellt. Dabei werden die Krankengeschichten der überlebenden und der verstorbenen Neugeborenen miteinander verglichen. Es erschien notwendig, die Einzelheiten des Krankheitsverlaufes bei den Müttern aufzuzeigen, um durch eine entsprechende Behandlung der zuckerkranken Mütter die Entwicklung ihrer Kinder möglichst günstig beeinflussen zu können.

1. Der Begriff der Embryopathia diabetica (E.d.)

1. Zeitliche Begrenzung. Zeitpunkt der schädigenden Einflüsse

Es liegt nahe, bei der Bezeichnung E.d. zu vermuten, es handele sich um eine Erkrankung der Frucht nur während der Embryonalzeit, also bis zum 90. Tag der Keimesentwicklung. Aber man muß den Begriff weiter fassen. KLOOS z.B. schreibt: "Die E.d. umfaßt Störungen der Embryogenese sowie der frühen und späten Fetogenese". (35; 36). Er stellt die E.d. unter den Oberbegriff Fetales Dyshormonosen. Diese werden bezogen auf abwegige Funktion der endokrinen Drüsen des Feten. "Ein Teil dieser fetalen Endokrinopathien geht zurück auf eine grundlegende Störung der ersten Entwicklungsperiode fetaler endokriner Drüsen im Stadium der primitiven Organisation der Frucht,

der sogenannten Embryogenese" (35; 14). Diese bezeichnet man dann als endokrine Embryopathien. "Aus der experimentellen Teratologie ist bekannt, daß solche Entwicklungsdefekte durch Schäden verschiedenster Art zustande kommen können. Entscheidend für die Wirkung solcher Noxen ist vor allen Dingen die Empfindlichkeit des Blastems, d.h. der jeweilige Schaden muß auf die Organanlage zu einer Zeit besonderer Aktivität in Wachstum und Differenzierung einwirken ... Der Inselapparat nimmt eine gewisse Sonderstellung ein. Inselanlagen erscheinen erst am Ende des ersten Graviditätsdrittels. Es folgt dann eine relativ lang anhaltende Periode sich ständig überschneidender Anlage und Ausreifung von Einzelinseln. Fetale Dyshormonosen, die lediglich auf Reifestörungen endokriner Organe zurückgehen, bezeichnen wir als endokrine Feto-pathien ... Entsprechend dem Charakter der Krankheit sind Veränderungen des Inselapparates obligat, und zwar sowohl Anlagestörungen, ein Zuviel an Inseln (Polynesie), als auch Reifestörungen, nämlich eine hochgradige Hyperplasie der Inseln und darin der Insulinbildner, der β -Zellen. Diese lassen außerdem die Zeichen einer chronischen Überfunktion erkennen" (35).

Es ist bekannt, daß Kinder diabetischer Mütter häufig mit Mißbildungen zur Welt kommen. Für diese Fruchtschädigung ist nur die embryonale Entwicklungszeit maßgebend. BÜCHNER sagte in seinem Referat auf dem 64. Deutschen Internistenkongreß, Wiesbaden 1958: "Denn wie immer Mißbildungen oder Mißbildungskrankheiten spontan zustandekommen oder von uns im Experiment erzeugt werden, ob durch ein krankhaftes Erbgefüge oder durch peristatische Faktoren oder durch das Zusammenwirken beider: Entscheidend für diese Krankheitsgruppe ist das der krankhaften Strukturlösung vorausgehende vorübergehende Versagen des embryonalen Stoffwechsels in dieser oder jener Phase der embryonalen Entwicklung" (7; 29). Die Möglichkeiten der intrauterinen Fruchtschädigung durch den Diabetes sind vielseitig. So kann bereits zum Zeitpunkt der Konzeption eine schlechte Insulineinstellung der Mutter einen Glucosemangel des sich entwickelnden Embryos hervorrufen. Hierdurch fehlt die notwendige Energiespende während der Organogenese, bei denen sich besonders intensiv oxydative Stoffwechselprozesse abspielen (48).

2. Klinische Befunde

a.) Riesenwuchs und trügerische Reife

Welches klinische Erscheinungsbild und welche Befunde boten nun die Neugeborenen, als sie sofort nach der Geburt in die Kinderklinik eingewiesen worden waren? In den Krankenblättern von 10 Kindern heißt es im Aufnahmebefund, daß sie einen "dicken", "aufgedunsenen", "teigigen", "schwammigen" oder "ödematösen" Eindruck machten.⁸ Kinder waren cyanotisch. Bei 3 Kindern verlief die Atmung sehr oberflächlich und schnappend. Von den 14 Patienten waren 3 Riesenkinder, (KELLER / WISKOTT: Geburtsgewicht über 4500 g (34); H. MARTIUS: Geburtsgewicht über 4000g (69)), 2 4900 g schwere und 1 4300 g schweres Neugeborenes. Riesenkinder, oder zumindest solche mit hydro-pischem Aspekt, kommen häufig bei diabetischen Frauen vor. Deshalb bereitet es meist Schwierigkeiten, eine vorzeitige Reife klinisch abzugrenzen gegen eine trügerische. Man könnte im Sinne RAMONGUERRAS (56) von einer biologischen Frühreife sprechen mit Makrosomie und dys-ergischer Veranlagung, die derjenigen von Frühgeburten ähnlich ist. Sie ist bedingt durch eine hochgradige Hydrolipophilie der Frucht, die meist gleichzeitig mit einem Hydramnion auftritt. Die Frucht ist dabei unreif, obwohl die Längen- und Gewichtsmaße den Reifekriterien genügen. Die auffällige Übergewichtigkeit ist durch Makrosomie und Ödem bedingt. Es besteht eine Reife, die sich durch ein Mißverhältnis der Reifezeichen untereinander auszeichnet (60). Es handelt sich keineswegs nur um eine Kohlenhydratmast (68), sondern ebenso sehr um einen gesteigerten Fett- und Eiweißansatz. Die Umstellung auf das extrauterine Leben fällt besonders schwer und gelingt häufig nicht. Die Atmung kommt selten sofort in Gang, die Kinder schreien nur zögernd durch. Sie sind bewegungsarm, manchmal lange Zeit geradezu akinetisch (19; 27). Oder sie liegen in den ersten Tagen schlaff auf dem Rücken, sind schreckhaft, schläfrig und bekommen leicht Hautinfektionen. Aber auch umgekehrtes Verhalten wird beobachtet. Zunächst erscheinen die Kinder unauffällig, werden dann aber nach einer oder mehreren Stunden tonusarm, cyanotisch und krampfbereit (27).

b.) Initialer Gewichtsverlust

Es werden nun Ergebnisse von initialem Gewichtsverlust angeführt, obwohl die Meinungen auf diesem Gebiet nicht einheitlich sind. WORM (79) berichtet, daß die Kinder erheblich mehr als 10 % des Geburtsgewichtes verlieren. Nach KELLER / WISKOTT (34) handelt es sich um 7 - 10 % Gewichtsverlust. Schließlich gibt es eine Statistik, die aussagt, daß die Kinder diabetischer und nichtdiabetischer Mütter identische Gewichtsveränderungen durchmachen (18). Eine Studie von OSLER (53; 54; 55), welche die beachtliche Zahl von 400 Fällen umfaßt, bestätigt den größeren Gewichtsverlust mit den Zahlen 7,6 % gegenüber 3,2 % einer Nachkommenschaft gesunder Frauen. Dazu konnte er folgende Ausführungen veröffentlichen: Das Gesamtkörperwasser, ausgedrückt in Prozent des Körpergewichts bei der Geburt und zur Zeit des maximalen Gewichtsverlustes sei im Durchschnitt bei normalreifen Kindern unverändert. Bei Kindern von diabetischen Müttern verringere es sich innerhalb dieses Zeitraumes, wenn auch nicht markant. Dieser Befund unterstütze nicht die Vermutung, daß Diabetikerkinder ihre Fettdepots zur Deckung ihres Energiebedarfs während der ersten Lebenstage benützen, und daß die große Wasserausscheidung durch Fettverbrennung zustande käme. Es stimme vielmehr mit ihrem lebhaften Eiweißstoffwechsel überein, der sich in den hohen Stickstoffausscheidungen im Urin manifestiere. Auch FISCHER (20) spricht sich für die vergrößerte Gewichtsabnahme aus, da die Gewebe dieser Kinder wasserreicher seien. Von den zur Diskussion stehenden Kindern nahmen 5 über 10 % ihres Geburtsgewichtes ab und ebenso viele weniger als 10 % innerhalb der Neugeborenenperiode (1. - 14. Lebenstag). Von 3 Kindern lagen keine Gewichtskurven vor, da sie zu früh verstorben waren. Das normalerweise am 3./4. Lebenstag erreichte Gewichtsminimum gesunder Neugeborener erreichten nur 2 der 14 Kinder zu diesem Zeitpunkt. Das niedrigste Gewicht der anderen 8 fiel in die Zeit vom 5. - 15. Lebenstag.

c.) Hypoglykämie

Es erscheint wichtig, auch auf die Ergebnisse der Blutzusammensetzung einzugehen. Dazu wurden Blutzucker und Serumelektrolyte bestimmt. Es stellte sich dabei heraus, daß 3 der Neugeborenen "hypoglykämische" Werte hatten, nämlich 28, 34 und 39 mg %. Da die Gesamtzahl der untersuchten Fälle zu klein ist, um Prozentzahlen und Statistiken aufzustellen, beschränkte man sich auf die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse.

Bekanntlich tritt an den Kinderarzt die Frage nach einer spezifischen Hypoglykämie heran (44 ; 77). Gibt es sie, bedeutet sie eine Gefahr für den jungen Organismus; muß sie therapeutisch angegangen werden? Entscheidend wichtig für die Beurteilung des kindlichen Blutzuckerwertes ist die Kenntnis des mütterlichen Blutzuckerspiegels am Tage der Entbindung, am besten während der Austreibungsperiode (27). Nur in Relation zu diesem Wert darf man Schlüsse ziehen und gegebenenfalls therapieren. Vor der Geburt besteht bei Mutter und Kind eventuell ein hoher Blutzuckerspiegel. Nach der Abnabelung dagegen findet man im kindlichen Blut niedrige Werte in der gleichen Größenordnung wie bei Kindern gesunder Mütter. Im Absolutwert unterscheiden sich Kinder von Diabetikerinnen und Kinder gesunder Mütter also nicht, wohl aber in der Größe des Blutzuckerabfalls nach der Geburt, was sich sehr belastend auf das Kind der diabetischen Mutter auswirkt. Die Diagnose Hypoglykämie stellt man am sichersten auf Grund des klinischen Zustandsbildes des Kindes und seines Blutzuckerspiegels, den man mit dem Blutzuckerwert der Mutter vor der Entbindung vergleichen muß. Absolute Hypoglykämie gibt es bei allen Neugeborenen, doch sagt sie nichts über die aktuelle Bedeutung aus. In den 2 Fällen von 34 und 39 mg % im kindlichen Blut lagen leider keine verwertbaren mütterlichen Werte vor. In dem Fall von 28 mg % sollte man bei dem mütterlichen Wert von 146 mg % von einer relativen Hypoglykämie sprechen, da ja die normalen Werte im allgemeinen nicht über 120 mg % hinausgehen.

d.) Serumelektrolyte

Bei der Bestimmung der Serumelektrolyte ergeben sich oft pathologische Kalium- und Natriumwerte (11). Es bestand in 3 Fällen der untersuchten Kinder Hyperkaliämie, in 1 Fall Hypokaliämie und in 3 Fällen Hybernatriämie, die einmal mit erwähnter Hyperkaliämie zusammen aufgetreten war. Keines der Kinder hatte von der Norm abweichende Calciumwerte. GITTLEMAN (23) und andere dagegen folgerten aus ihren Untersuchungen, daß bei Kindern diabetischer Mütter eine signifikante Hypocalciämie bestünde, deren Ausmaß von Kontrolle und Insulineinstellung sowie von der Art der Entbindung abhängig sei. Die Hypocalciämie wäre umso schwerer, je schlechter die Mutter eingestellt sei. Aus einer kleinen Anzahl von Fällen CRAIGs (12) geht hervor, von 7 Kindern mit Neugeborenen tetanie seien 6 von diabetischen Müttern geboren worden. Die siebente Mutter hatte Prä-Diabetes. Alle Kinder seien unreif geboren worden. Bei sämtlichen hätte eine Hypocalciämie bestanden.

Von SILVER wurde auch das butanol-extrahierbare Jod im Serum von 7 "Diabetikerkindern" bestimmt und mit Werten von 24 Kindern gesunder Mütter verglichen. Die Werte lagen bei den Neugeborenen diabetischer Frauen in 5 von 7 Fällen wesentlich niedriger. Die Menge des butanol-extrahierbaren Jods soll ein Maß für die Aktivität der Schilddrüse sein. Über die Ursache des niedrigen Jodspiegels bei Neugeborenen diabetischer Mütter ist nach SILVER noch nichts Sicheres bekannt (65).

e.) Blutbild

Interessant sind einige an eine Erythroblastose erinnernde Blutbildveränderungen. KLOOS (35) nennt sie "diabetogene Erythroblastose", die also eine schwere Reifungsverzögerung des erythropoetischen Systems bedeutet. Er meint, fetale Erythroblastosen ohne Blutgruppeninkompatibilität unter Berücksichtigung der Entwicklungsverzögerung der Resorptionszotten der Placenta als Ausdruck einer kompensatorischen,

symptomatischen Hyperplasie des fetalen erythropoetischen Systems gegenüber einer erschwerten diaplacentaren O_2 -Diffusion erklären zu können. WORM (62) zeigt in einer Tabelle eine verblüffende Ähnlichkeit im Erscheinungsbild der echten Erythroblastose mit Blutgruppeninkompatibilität und der sogenannten diabetogenen Erythroblastose auf. Bei der klassischen Erythroblastose sei die schwere Anämie, welche bei der diabetogenen fehle, der einzige Unterschied. Beide Erscheinungsbilder würden durch O_2 -Mangel, der jedoch auf ganz verschiedene Weise zustandekomme, bewirkt, das eine Mal durch das Fehlen von Transportsubstanzen für den Sauerstoff infolge Untergangs von Erythrocyten, das andere Mal durch Gasstoffwechselstörungen wegen einer nicht vorhandenen syncytio-kapillären Membran (62).

f.) Mißbildungen

Wie zu Beginn der Ausführungen erwähnt, gehören auch zum Bild der E.d. konnatale Mißbildungen. Nach WORM rechnet man 6,5 % (80), nach KOSENOW 0-16 % (38), d.h. im Durchschnitt 5,3 gegenüber 2-3 % in der allgemeinen Bevölkerung, nach LABHARDT 12 % (40). Auch hier entbehrt die Forschung nicht der Gegenbeweise. Die Amerikaner RUBIN und MURPHY (61) fanden an 463 Nachkommen von 140 Diabetikerinnen im Vergleich zu 350 Neugeborenen von 134 Nicht-Diabetikerinnen keine bezeichnende Differenz hinsichtlich der Frequenz konnataler Mißbildungen. Nach BAMATTER (2) zeigt sich die Lokalisation der Mißbildungen besonders am Herzen, an den Gliedmaßen und an den Harnwegen. Von den 14 beobachteten Kindern kam 1 Kind sofort zur Operation wegen Analathresie. Familienanamnestisch interessant dazu ist, daß von dieser Mutter 2 früher geborene lebende Kinder ebenfalls schon mit Mißbildungen auf die Welt gekommen war. Es handelte sich bei ihnen um akzessorische Kleinzehe, fehlenden Wirbel und eine fehlende Rippe.

3. Perinatale Sterblichkeit

Zur perinatalen Sterblichkeit, die - anfangs als kindliche Mortalität bezeichnet - im Durchschnitt noch 25 - 30 % beträgt, gehören der intrauterine Fruchttod und das Sterben in den ersten Lebenstagen. Als perinatale Zeit definiert PFAUNDLER die Spanne von der 28. Schwangerschaftswoche bis zum 10. Lebenstag des Kindes (41). Dazu werden jene intrauterinen Todesfälle vor errechnetem Termin gezählt, die plötzlich und scheinbar ohne Ursache erfolgen. Meistens handelt es sich um unkontrollierte Patientinnen, die ihr Insulin zu hoch dosierten und dadurch in eine Hypoglykämie gerieten, die dem Kind schadet. Durch das Zusammentreffen des daraus resultierenden hypoxämischen Zustandes mit dem Hyperinsulinismus, in dem sich das Kind bereits befindet, kann es zum Doppeltrauma und plötzlichen Exitus kommen (48). Entwickelt sich ein Hydramnion, so erhöht sich die perinatale Sterblichkeit auf 35 %. 6 der untersuchten Mütter hatten vor dieser Gravidität eine oder mehrere Totgeburten. Es konnte nicht mehr ermittelt werden, wie oft dabei ein Hydramnion vorgelegen hatte. 4 von den 14 Neugeborenen kamen trotz Hydramnions lebend zur Welt. Ein wesentlicher Prozentsatz der Todesfälle innerhalb der ersten Lebensstunden läßt sich aus der Art der Entbindung und dem Geburtstermin erklären. Allgemein besteht für sectio-Kinder eine erhöhte Lebensgefahr; deshalb strebt man möglichst die natürliche Geburt an. Grundsätzlich aber kann man sich bei diabetischen Patientinnen freizügiger für eine sectio entscheiden (63). Die trügerische Reife (27; 60; 17; u.a.) stellt immer noch in erster Linie die Lebensgefahr dar. Sie äußert sich in Form der hyalinen Lungenmembranen, einer Unreife des Atem- und Vasomotorenzentrums, einer hormonalen Dysharmonie mit daraus resultierender Zirkulationsstörung, eines Versagens der Kohlenhydratstoffwechselregulation und eines plötzlichen Herzversagens. An Kliniken mit größerem statistisch auswertbarem Krankengut machen autopsisch hyaline Membranen den größten Prozentsatz der Todesursachen aus (6; 13; 16; 22). Ihre Pathogenese ist unklar und sicher vielgestaltig. POTTER fand hyaline Membranen bei 40 % der verstorbenen Frühgeborenen. Nach der Geburt sind die Kinder unauffällig. Dann entwickelt sich aber nach einigen Stunden unter zunehmender Atemnot Cyanose und Dyspnoe. Die meisten Kinder sterben am ersten oder zweiten Lebenstag. Bei Kindern, die länger als 48 Stunden gelebt haben, wurden von POTTER nie hyaline Membranen als einzige Todes-

ursache gefunden. Als Ursache wurden Aspiration von Fruchtwasser oder von Mageninhalt, Unreife des Gewebes der Frühgeborenen, Anoxie und anderes festgestellt (41). Diese hyalinen Membranen sollen wahrscheinlich durch Transsudatflüssigkeit, die durch Hypoxämie aufträte, entstehen (6). Besonders prädisponiert seien die durch Kaiserschnitt entbundenen Kinder. WORM (79) bezieht u.a. diese Tatsache auf den Geburtsmechanismus. Bei Spontangeburt wird nach PHILIPP (62) in der Austreibungsperiode der Thorax des Kindes auf das äußerste komprimiert, so daß ein Flüssigkeitsinhalt des Bronchialbaumes ausgepreßt wird. Diese Kompression fehlt beim Kaiserschnitt völlig, da das Kind ohne jede Druckwirkung aus dem eröffneten Fruchthalter herausgehoben wird. Auch der frühe Zeitpunkt der Entbindung, welcher bei diesen Kindern 5 Wochen vor den errechneten Termin verlegt wird, um den Verlusten durch spontanes Absterben der Kinder vorzubeugen, macht diese unreifen Früchte besonders anfällig für Lungenkomplikationen. Durch tiefgreifende Entwicklungsstörungen der Placenta ausgelöste Gasstoffwechselstörungen führen auch leicht zu einer Reizung des fetalen Atemzentrums mit vorzeitiger intrauteriner Atmung und Tod durch Fruchtwasseraspiration oder Bildung hyaliner Membranen.

Als weitere pathologisch anatomische Organbefunde sind die des kindlichen Pankreas zu nennen. Entsprechend dem Charakter der Krankheit sind Veränderungen des Inselapparates obligat, und zwar sowohl Anlagestörungen, nämlich eine hochgradige Hyperplasie der Inseln und darin der Insulinbildner, der β -Zellen. Diese lassen außerdem die Zeichen einer chronischen Überfunktion erkennen. Es finden sich große, wenig granulierte Elemente mit bläschenförmigen, polymorphen Riesenkernen (35). Es wurden ferner beobachtet Herzvergrößerungen, Nebennierenrindenhyperplasie, Hepatosplenomegalie mit ausgesprochener Erythroblastose und in 30 % der Fälle Lebersteatose (56), Unreife an Nieren und Gehirn (60). Damit erklärt sich die Bezeichnung trügerische Reife, ein Mißverhältnis der Reifezeichen untereinander, welches auf der äußerlichen Makrosomie mit der inneren unangemessenen Organausbildung hinsichtlich Morphologie und Funktion beruht.

II. Ätiologie und Pathogenese der E.d.

1. Erbgenese

a.) Tierexperiment

Da dem Diabetes nach Ergebnissen der Genetik eine erbgenetische Störung zugrundeliegt (49), wurde zunächst angenommen, daß in der vielfach mit Mißbildungen gekoppelten erhöhten Letalität dieser Kinder eine Genminderwertigkeit ihren Ausdruck fände. Diese Erklärung konnte insofern nicht befriedigen, als bereits seit den Untersuchungen von CARLSON und DRENNAN im Jahre 1911 bekannt war, daß auch bei genetisch einwandfreien Tierstämmen nach künstlich erzeugtem Diabetes in der Schwangerschaft mit einer hohen perinatalen Sterblichkeit und auch mit gewissen Entwicklungsabartungen in der Nachkommenschaft dieser Tiere zu rechnen war. Diese Beobachtungen sind von anderen Autoren bestätigt worden, so daß sich schließlich die Ansicht durchsetzte, daß für die Schwangerschaftsmißerfolge einschließlich der Mißbildungen zu einem großen Teil nicht genetische Faktoren verantwortlich zu machen seien. J.B. MAYER faßte daher die Gesamtheit der pathologischen Erscheinungen an Kindern diabetischer Mütter unter dem Begriff der E.d. zusammen (37).

b.) Diabetischer Vater

Daß dagegen die Rolle genetisch bedingter Schädigungen noch nicht endgültig geklärt ist, geht aus folgender Tatsache hervor. Übergröße wurde auch bei Kindern diabetischer Väter beobachtet (52). Auf kongenitale Fehlbildungen scheint der diabetische Vater keinen Einfluß zu haben (38).

c.) Prä-Diabetes der Mutter

Riesenwuchs wurde außerdem auch bei Kindern gesehen, die vor Manifestation des mütterlichen Diabetes geboren worden waren, also bei Kin-

dern sogenannter prä-diabetischer Frauen und bei gut auf Insulin eingestellten Patientinnen. Es entfällt somit die These einer Zuckermast als Folge der "Symbiose" mit der hyperglykämischen Mutter. Immer aber fiel die gleiche Symptomatologie von Feten und Neugeborenen manifest diabetischer und prä-diabetischer Frauen auf. Die prä-diabetische Patientin weiß nichts von einer Zuckerkrankheit, da sie sich gesund fühlt. In der Schwangerenberatung stellt man nur gelegentlich eine Glykosurie fest, der eventuell keine besondere Bedeutung beigemessen wird. Plötzlich stirbt noch vor der errechneten Niederkunft die Frucht ab, wie bei der manifesten Diabetika. Oder die Patientin wird durch Sectio caesarea entbunden, weil ein übergroßes Kind geboren werden muß. Innerhalb der ersten Lebenstage des Kindes tritt dann der Tod ein. Wenn diese selben Frauen nach Jahren in der Sprechstunde wieder erscheinen, nun mit allen subjektiven und objektiven Erscheinungen des Diabetes mellitus, dann erst wird die Erkrankung in Beziehung gesetzt zu den vorangegangenen Geburtsmißerfolgen. Bis zu 20 Jahren vor Manifestwerden der Zuckerkrankheit der Mutter besteht für die Nachkommenschaft die drohende Gefahr der E.d.

Es sollen auch ähnliche pathologische Befunde bei Kindern von Müttern mit Hypothyreoidismus und Vitamin-A-Mangel beobachtet worden sein (1; 7; 28). BAMATTER weist auf kindliche Anomalien hin, die durch dysthyreotische Schwangerschaften ausgelöst worden seien (2).

2. Peristatische Faktoren

a.) Teratogenische Faktoren

Genauerer über einen peristatischen Einfluß auf die Frucht wissen wir von den teratogenetischen Faktoren. Unter peristatischen Faktoren werden nach BÜCHNER (7) die in der mütterlichen Umwelt des Keimes wirksamen Störungen der Embryonalentwicklung verstanden, also inner-

halb der ersten 3 Monate intrauteriner Entwicklung. Da die Entwicklungsphase in erster Linie den Ort und die Qualität der Mißbildungen bestimmt, verstehen wir auch, daß Mißbildungen häufig an mehreren voneinander entfernten Organstrukturen auftreten. Diese Regel, daß Mißbildungen häufig in Syndromen auftreten, ist, wie die Phasenspezifität, nur unter der Annahme zu verstehen, daß im Embryo während der Entwicklung Orte des intensivsten Stoffwechsels von Phase zu Phase wechseln und daß gleichzeitig an mehreren Stellen des Organismus vorübergehende Intensitätsgipfel des Stoffwechsels erreicht werden. Die Strukturen, in denen dieser intensive Stoffwechsel gerade abläuft, sind unter den verschiedenen peristatischen Faktoren übereinstimmend besonders anfällig.

b.) Hormonelle Gleichgewichtsstörungen

Es muß der gestörten Stoffwechsellaage - sei sie manifest oder im Vorstadium - ein unbekannter Mechanismus innewohnen, der während der allgemeinen endokrinen Funktionsumlagerung während der Schwangerschaft zum Ausdruck kommt, der durch Insulin nicht zu beeinflussen ist und zum kindlichen Riesenwuchs führt. Es wäre sonst weder zu verstehen, daß auch Riesenkinder aus Schwangerschaften gut insulineingestellter diabetischer Mütter resultieren, noch, daß Riesenkinder bei der prä-diabetischen Mutter vorkommen, die doch offenbar noch in der Lage ist, einen ausreichend regulierten Kohlenhydratstoffwechsel ablaufen zu lassen. Man muß eine generalisierte Endokrinopathie annehmen, die irgendwann, besonders aber in Phasen erhöhter Hypophysenvorderlappentätigkeit, wie Pubertät und Schwangerschaft (33; 43) als Zeichen einer Dekompensation gerade in Form des Diabetes zum Ausdruck kommt und durch einen gut substituierten Insulinhaushalt nicht ausreichend behoben werden kann.

Auch an den rein hypophysär bedingten Gegenregulationsdiabetes ist hier zu denken (66). Das Überwiegen des somatotropen Hormons (STH) der Hypophyse bewirkt eine eiweiß-anabole Stoffwechsellaage. Der Abbau der Glucose wird dadurch einerseits behindert, andererseits der durch Insulin bewirkte lipogenetische Weg der Glucoseverwertung unterbunden.

Patientinnen mit den Zeichen einer Akromegalie leiden gelegentlich an Diabetes (10). Da an keiner der 14 diabetischen Mütter eine Akromegalie beobachtet werden konnte, könnte man diskutieren, ob nicht ein Überangebot von mütterlichem STH in der Makrosomie der Leibesfrucht zum Ausdruck kommt. Am initialen Gewichtsverlust der Neugeborenen wurde festgestellt, daß der Körperwasserverlust der ersten Lebenstage aus ihrem besonders intensiven Eiweißstoffwechsel stammt. Demzufolge könnte man sich vorstellen, daß der kindliche, nun auf sich selbst gestellte und der eiweißanabolen STH-Wirkung des mütterlichen Stoffwechsels entzogene Organismus durch einen vorübergehenden Eiweißkatabolismus seinen Stoffwechsel in physiologische Bahnen überzuführen versucht.

Daß es sich um eine übergeordnete Störung der endokrinen Drüsen handeln muß, beweist auch das Scheitern der Hormonbehandlung von P. WHITE. Ihre Theorie findet heute in der Literatur keine Stütze mehr (37; 79).

c.) 'Kh-Stoffwechselstörung. Hypoxämie

Neben der allgemein unausgeglichene mütterlichen Hormonproduktion ist an erster Stelle die gestörte Kohlenhydratstoffwechselregulation als peristatischer Faktor für die fetale Pathologie zu nennen. Daß die Hyperglykämie der Mutter beim Foeten reaktive Insel- und β -Zellvermehrung auslöst, unterstreichen die meisten Autoren (25; 27; 32; 35; 39; 60; 70; 73; 75). Es handelt sich um eine dauernde diaplacentare Glucoseinfusion, die der fetale Organismus kompensatorisch auszugleichen sucht. Damit kann er aber wahrscheinlich nur sich selbst und nicht der Mutter nützen; denn bisher ist die Passage der Placentarschranke durch das kindliche Insulinmolekül nicht erwiesen (76). Diese Erklärung fand man deshalb, weil manche Frauen gegen Ende der Schwangerschaft größere Empfindlichkeit gegenüber der Insulindosis der ersten Monate zeigten. Aber genauso häufig wurde in den letzten Monaten der gleiche oder ein erhöhter Insulinbedarf im Vergleich zu der Dosis der ersten Monate beobachtet. Von den 14 Müttern ist nur in 2 Fällen weniger Insulin gebraucht worden. Die Erklärung dafür, daß auch an Kindern prä-diabetischer Mütter diese Insel- und β -Zellvermehrung beobachtet wird, liegt möglicherweise in einer so nie-

drigen fetalen Reizschwelle, daß schon ein latenter gestörter Glucose-Insulinmechanismus der Mutter für die pathologische, hier physiologische Reaktion der Frucht ausreicht. Man könnte von einer zweckmäßigen Anpassung sprechen.

Schwerwiegender und wirklich schädigend für den Feten wirkt sich die hypoglykämische Stoffwechsellaage der Mutter und die dadurch bedingte Hypoxämie aus (27). Der wichtigste Schadensfaktor ist der Mangel an essentiellen Bau- und Wirkstoffen, u.a. Sauerstoff und Glucose (34). Auf die bekannte Oxydationshemmung nach Glucosemangel im Tierversuch von LANDAUER 1945-54 und seinen Mitarbeitern wurde von BÜCHNER (7) hingewiesen. Am Hühnchen konnte man durch Einträufeln von Insulin in den Dottersack Oxydationshemmung erzeugen. Von ZWILLING ist die Untersuchung 1948-51 ergänzt worden (7), indem er nachwies, daß Embryonen nach Injektion von Insulin eine Hypoglykämie bekommen. Als Glucosemangelauswirkungen durch beigebrachtes Insulin am trächtigen Kaninchen wurden bei ein- oder mehrmaligem Glucosegehalt unter 40 mg % Mißbildungen verschiedener Art beobachtet. Nach MAYER und KATSCH ist eine rezidivierende Hypoglykämie durch Insulinüberdosierung teratogenetisch bedeutsam (7). Charakteristisch ist, daß auch 5 der von uns untersuchten Mütter ergaben, öfters "geschockt" zu haben oder, wie sie sich ausdrückten, an der "Unterzuckergrenze" gelebt zu haben.

An dieser Stelle muß auch HELLERs Beobachtung, nämlich die sogenannte Umschaltstörung der Brenztraubensäure (BTS) erwähnt werden (26). Im Nabelschnurblut von Neugeborenen diabetischer Mütter konnten auffallend niedrige BTS-Werte bestimmt werden im Gegensatz zu Kindern gesunder Mütter. In 2 Fällen wurde überhaupt keine BTS nachgewiesen. So nimmt man an der Schaltstelle zwischen Kohlenhydratstoffwechsel einerseits und Fett- und Eiweißstoffwechsel andererseits eine hormonelle Fehlsteuerung an in dem Sinne, daß die BTS für Fett- und Eiweißaufbau verwendet würde und die Umschaltung auf den Stoffwechselablauf in den Zitronensäurecyclus ausbliebe. Da der Zitronensäurecyclus der energieliefernde Stoffwechselvorgang ist, würde sich daraus eine Erklärung für Apathie und Akinese der Neugeborenen ergeben. Andererseits erkläre sich daraus auch das gesteigerte intrauterine Wachstum. Dieses Problem bedarf noch weiterer Klärung.

d.) Schwangerschaftskomplikationen

Die diabetischen Frauen sind durch Schwangerschaftskomplikationen sehr gefährdet. Sie müssen dadurch mit hohen Geburtsverlusten rechnen. Es handelt sich nach WOLFF (76) um 30 % Schwangerschaftstoxikosen, besonders mit der gefürchteten nephrogenen Beteiligung in Form der Eklampsie, ferner um Glomerulosklerose, Pyelitis, Wehenschwäche und gegen Ende der Gravidität um das Hydramnion, dessen Vorkommen um 1-60 % schwankt. Außerdem treten nicht selten die komplizierenden eigentlichen Diabetesfolgen auf wie Retinopathia diabetica und Arteriosklerose mit bevorzugtem Befall der Beckengefäße.

Die Ursachen für das Zustandekommen eines Hydramnions können sowohl bei der Mutter als auch beim Kinde liegen. Der häufigste Grund sind fetale Mißbildungen. Ein Hydramnion ist umso seltener zu beobachten, je strenger die Stoffwechsellage kontrolliert wird (48). Bei seinem Auftreten muß in 35 % der Fälle mit einem intrauterinen Fruchttod gerechnet werden. 8 unserer Diabetikerinnen kamen mit Komplikationen zur Entbindung, an deren Folgen 3 Kinder verstarben. Eine Mutter hatte ein Hydramnion, eine eine Retinopathia diabetica mit Nephropathia gravidarum und eine eine Pyelitis. Ein Kind von diesen 8 Frauen hatte die Mißbildung im Analbereich. In den 8 Fällen von Schwangerschaftskomplikationen handelte es sich viermal um ein Hydramnion, zweimal um Nephropathia gravidarum und Retinopathia diabetica, einmal um Pyelitis, einmal um Meningitis und einmal um Pneumonie zusätzlich mit Hydramnion.

e.) Placentamorphologie

Als vierter peristatischer Faktor kommt die abnorme Placentamorphologie in Frage. Man könnte sie sogar in den Mittelpunkt der Pathogenese des Spätsyndroms der E.d. stellen. Eine erhebliche Beeinträchtigung der Zottenreife zeigt sich im Mangel an fetaler Vaskularisierung und Fibrillisation des Mesenchyms. Man findet ein eiweißreiches Ödem der Placenta. Das Gewicht des Organs kann um das Doppelte (auf 1000 g) (71) und darüber hinaus vermehrt sein. Die Bildung einer syncytio-

kapillären Membran an den Resorptionszotten bleibt nach HÖRMANN aus. Die Folge sind schwere Gasstoffwechselstörungen mit Hydrops der Frucht und sogenannter diabetogener Erythroblastose ohne Blutgruppeninkompatibilität. Unter Berücksichtigung der Entwicklungsverzögerung der Resorptionszotten kann man diese Erythroblastose als Ausdruck einer kompensatorischen Hyperplasie des fetalen erythrocytären Systems gegenüber einer erschwerten diaplacentaren O_2 -Diffusion deuten (35; 37). Die Tatsache, daß bei 4 von den 5 verstorbenen Neugeborenen eindrucksvolle Hämatopoeseherde in Leber und Milz gefunden wurden, ließe sich durch diese Beobachtungen erklären.

III. Darstellung des Krankheitsverlaufes bei 14 Neugeborenen diabetischer Mütter

Der folgende Teil enthält die kurz zusammengefaßten Krankengeschichten von 14 Neugeborenen und deren zuckerkranken Müttern. Zunächst erfolgt die Darstellung des Krankheitsverlaufes der 5 verstorbenen Kinder einschließlich der Sektionsprotokolle, anschließend diejenige der 9 überlebenden Probanden.

1. Verstorbene Kinder

F 1 (H.E. - U.) weiblich, 2930 g

1. Kind einer 19 j. Pat., die seit ihrem 11. Lebensjahr zuckerkrank ist. Tägliche Insulindosis 72-80 E. zu je 50 % Long- und Depot-Insulin, so daß immer die "Unterzuckergrenze" erreicht worden war. Obst- und gemüsereiche Ernährung. Während des ganzen Schwangerschaftsverlaufes häufig Erbrechen. Im 6. und 7. Monat Blutungen. Nierenbeckenentzündung am Ende des 8. Monats.

Regelmäßige 14 tägige Kontrolle beim Hausarzt.

Entbindung in der 37. Woche spontan nach leichtem Unfall am Vortage. Am Tage der Entbindung: Nüchternblutzucker 175 mg %. Nach 1 1/2 Std. Injektion von 12 E. Alt-Insulin. Blutzucker nach einer weiteren Stunde 200 mg %. Nach 10 1/2 Std. Geburt des nicht ganz reifen, 49 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Neugeborenes von Anfang an tonuslos und ohne kräftigen Schrei, cyanotisch an allen Akren. Lunge und Herz dabei ohne krankhaften Befund. Blutzucker 110 mg %. Soforttherapie mit Lobelin, Effortil, Arterenol, Adalin und O₂.

Verlauf: Am 3. Lebenstag plötzlich um 21.30 Uhr scharf begrenzte weiße Hautbezirke im Gesicht, an beiden Beinen und an einer Hand. Wegen des leicht geblähten Leibes Einlauf, der reichlich Mekonium herausbrachte. Therapieversuch mit Effortil blieb erfolglos. Leichte Bes-

serung der Durchblutung auf Euphyllin und Wärme. Atmung weiterhin unregelmäßig. Auch auf Lobelin keine Besserung. Laufend Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Erbrechen von etwas blutigem Schleim, den man auch in den Windeln fand. Absaugung von hellrotem Blut aus dem Respirationstrakt.

Um 0.30 Uhr Exitus.

Sektionsprotokoll: "Tod am 4. Lebenstag.

Pankreas: Inselvermehrung.

Leber: Fetale Blutbildung.

Lunge: Hyperämie. Massive hämorrhagische
Säuglingspneumonie.

Pathologisch-anatomische Todesursache: Vena magna Galeni-Blutung. Hämorrhagische Säuglingspneumonie".

F 2 (B.G.-R.) männlich, 4900 g

(Komplette Unterlagen zur Krankengeschichte der Mutter nicht zu ermitteln).

Durch sectio caes. entbundenen 52 cm langes dickes Neugeborenes. Blau-asphyktisches Aussehen. Fruchtwasseraspiration. Spontanatmung nur mittels Intubation, Beatmung mit dem Pulmotor. Injektion von Lobelin.

Bei der Aufnahme in der Kinderklinik auch unter O₂-Beatmung bläuliche Verfärbung des ganzen Körpers, Lippencyanose und Sklerödem. Herztöne beschleunigt. Leber 1 QF, Milz nicht zu tasten. Soforttherapie mit Glucose, Konakion und kalz chlor.

Verlauf: Während des 2. und 3. Lebenstages keine Änderung der Befunde. Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Schweres Atmen unter O₂. Am 3. Lebenstag Exitus.

Sektionsprotokoll: "Tod am 3. Lebenstag.

Pankreas: Inselhyperplasie.

Leber: Fetale Blutbildung.

Lunge: Dystelektase, Hyperämie.

Milz: Stauungshyperämie.

Pathologisch-anatomische Todesursache: Harnsäureinfarkt beiderseits".

2. Kind einer 25 j.Pat., die seit ihrem 18. Lebensjahr zuckerkrank ist. Ein Jahr zuvor eine Zangenentbindung. Tägliche Insulindosis während dieser Schwangerschaft 24 E. in Form von 16 E. Novolente und 8 E. Semilente.

Keine regelmäßige ärztliche Kontrolle wegen häufigen Wohnsitz- und Arztwechsels.

Bei der Aufnahme in der Frauenklinik 3 Tage vor errechnetem Termin auffallende Ödeme und Varicen der Beine. Blutdruck 150/100 mmHg, Leibesumfang von 105 cm. Albuminurie. Entbindung in der 40. Woche auf dem vaginalen Wege. Nüchternblutzucker 71 mg %. Blasensprengung bei Hydramnion. Schwieriger Geburtsverlauf, da die Arme künstlich gelöst werden mußten. Spontangeburt des reifen 54 cm langen Kindes.

Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme dickes, pastöses, fast moribundes, cyanotisches Neugeborenes. Petechien auf der Stirn. Zeitweise Schnappatmung. Herz physikalisch ohne krankhaften Befund. Blutzucker: 72 mg %. Soforttherapie: O₂, 5%ige Glucose, Lobelin und Arterenol im Wechsel.

Verlauf: Zunächst Besserung des Allgemeinzustandes. Doch am 3. Lebenstag noch Eindruck eines sehr kranken Kindes. Trotz O₂-Beatmung erhebliche Cyanose. Zusätzlich zur schweren Geburt wahrscheinlich noch Fruchtwasseraspiration. Im EKG schwere Myocardschädigung (EKG: "Schwere Myocardstoffwechselstörung, vorwiegend rechts. Schwere Störung in der Erregungsrückbildung") Auf dem Röntgenbild am 10. Lebenstag Herz stark nach links verbreitert und Trübung im rechten Hilusbereich. Therapie mit Cedilanid, Deltacortril, Kalchlor., Effortil und Chloromycetin. Bis zum 23. Lebenstag ohne O₂-Beatmung Cyanose. Dann Temperaturen um 38°, Unruhe und Orthopnoe. Über beiden Lungen feinblasige Rg's von klingendem Charakter. Röntgenologisch fleckige Verschattung, daher Behandlung mit Chloromycetin, Strophantin, Ringer- und Glukoselösung. Trotz laufender Gaben von Kreislaufmitteln Exitus.

Sektionsprotokoll : "Tod am 23. Lebenstag.
Pathologisch-anatomische Todesursache: Kreislaufversagen".

F 4 (B.J.) männlich, 3700 g

(Komplette Unterlagen zur Krankengeschichte der Mutter nicht zu ermitteln.)

1. Kind einer 22 j. zuckerkranken Patientin mit negativem Rhesus-Faktor. Rhesus-Faktor des Vaters nicht bekannt.

Entbindung in der 38. Woche spontan und komplikationslos.

Geburt eines 52 cm langen reifen Kindes.

Verlauf: In den ersten 2 Lebenstagen keine krankhaften Anzeichen, kein Blutaustausch. Am 3. Lebenstag Verlegung in die Kinderklinik wegen eines angeblich erst jetzt aufgetretenen Ikterus.

Bei der Aufnahme ziemlich gelber, kräftig schreiender Säugling in gutem Ernährungszustand, Leber 2 QF, Milz 1 1/2 QF zu tasten. Coombstest ++. Blutbild : Hb über 140 %, Ery 5,17 Mill., Anisocytose, Polychromasie, 2 nackte Kerne, Leuko 5.900. Myeloische Reihe 31 %, RES-Reihe 8 %, Lymphatische Reihe 3% %. Normale Blutplättchenzahl und -form.

Soforttherapie: Blutaustausch, Liquemin, Calcium, außerdem Delta-cortril, Chloromycetin und Megaphen.

Verlauf: Am nächsten, dem 4. Lebenstag, wegen des hohen Bilirubinwertes von 27,3 mg % 2. Blutaustausch. Auffallend starke Zunahme der Gerinnungsfähigkeit, deshalb intensive Heparinisierung. Am 5. Lebenstag Rückbildung des Ikterus. Kind machte einen frischen Eindruck, der auch am 6. Lebenstag vorherrschte. An diesem Morgen dabei Temperaturen. Weiterer Rückgang der Gelbfärbung. Am Vormittag dann ganz plötzlich Exitus.

Sektionsprotokoll: "Tod am 6. Lebenstag.

Leber: Stauungshyperämie.

Milz: Stauung. Fetale Blutbildung.

Lunge: Geringe Fruchtwasserreste.

Nebenniere : Streifenförmige Blutung in der Zona
reticularis.

Vena umbilicalis : Frischer Thrombus.

Pathologisch-anatomische Todesursache: Massive Embolie.

Harnsäureinfarkte beiderseits. Allgemeiner Ikterus.

F 5 (E.M.) weiblich, 3180 g

3. Kind einer 26 j. Pat., die seit ihrem 14. Lebensjahr zuckerkrank ist. Vor 4 Jahren Abortus im 7. Monat. Vor 2 Jahren Geburt eines jetzt noch lebenden, gesunden Kindes durch Sectio caes. Tägliche Insulindosis zu Beginn der Schwangerschaft morgens und abends je 20 E. Depot-Insulin, gegen Ende der Schwangerschaft je 10 E., so daß die Blutzuckerwerte zwischen 100 und 200 mg % gelegen hatten. Salzfremde und Diabetikerdiät. Wegen Nephropathia gravidarum zweimal statt Behandlung. Aus diesem Grunde Entbindung in der 37. Woche durch Sectio caes. Nüchternblutzucker am Tage der Entbindung 326 mg %. Geburt des 48,5 cm langen reifen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme dickes, blau aussehendes Neugeborenes mit oberflächlicher Atmung, kalten blauen Händchen und Füßchen. An Herz und Lungen kein krankhafter Befund. Soforttherapie: O₂-Beatmung, Lobelin, Hostacortin, Konakion, Megacillin und Myokombin.

Verlauf: Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Entwicklung zur blassen Asphyxie. Serumelektrolyte angeblich im Normbereich. Nach einem halben Tag Blutung aus dem Nabel. Trotz laufender Gaben von Kreislaufmitteln Verschlechterung des Zustandes und Exitus nach 10 Minuten.

Sektionsprotokoll: "Tod am 1. Lebenstag.

Pankreas: Vergrößerung und Vermehrung des
Inselorgans.

Leber: Fetale Blutbildung. Entspeicherung von
Glykogen, dagegen im Lebervenen-
blut vorhanden.

Lunge: Fruchtwasseraspiration.

Pathologisch-anatomische Todesursache: Versagen der Kohlenhydratstoffwechselregulation".

2. Kinder, die überlebten

F 6 (F.M.-M.) weiblich, 3700 g

5. Kind einer 40 j. Pat., die seit ihrem 26. Lebensjahr, d.h. seit ihrer ersten Schwangerschaft, zuckerkrank ist. In der Familie der Frau alle Geschwister, beide Eltern und die Großmutter diabetisch. Von den vorher geborenen 4 Kindern die ersten 2 lebend und gesund. Das 3. Kind zum errechneten Termin spontan, aber tot geboren. Auch das 4. Kind spontan und zum errechneten Termin geboren. Nach 6 Wochen Exitus, angeblich an einem Herzfehler. Außerdem 1 Abortus bekannt.

Bemerkenswerterweise sowohl außerhalb als auch während dieser Schwangerschaft keine antidiabetische Behandlung. Nüchternblutzucker bei zweimaliger klinischer Kontrolle gegen Ende der Schwangerschaft um 100 mg %. Im 4. und 5. Monat starke Polydipsie und Polyurie. Außerdem in den letzten Wochen Abscesse an verschiedenen Körperstellen.

Bei der Aufnahme in der Frauenklinik auffallend ein Leibesumfang von 111 cm, Blutzucker 125 mg %. Entbindung am selben Tag, in der 38. Woche. Nach 5 Stunden spontane Geburt des lebenden, 52 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme klinisch zunächst kein krankhafter Befund. Blutzucker 63 und 101 mg %. Wegen auftretender perioraler Cyanose O₂-Beatmung, Injektion von Glucoselösung, Gabe von Effortil und Konaktion.

Verlauf: Auch am 2. und 3. Lebenstag O₂-Gaben, am 4. Lebenstag nochmals Glucoselösung. Guter Allgemeinzustand des Kindes. Nach interkurrenter Pyodermie und Dyspepsie am 27. Lebenstag Entlassung des gesunden Kindes.

F 7 (E.Th.) weiblich, 3860 g

2. Kind einer 24 j. Pat., die seit ihrem 14. Lebensjahr zuckerkrank ist. Geschwister des 2 Jahre später geborenen und verstorbenen F 5. Vor 2 Jahren eine Totgeburt im 7. Monat.

Tägliche Insulindosis zu Beginn dieser Schwangerschaft 36 E. Depot-Insulin.

Regelmäßige 14tägige Kontrolle beim Hausarzt.

Wegen Acetonurie und Blutzuckerwerten zwischen 200 und 300 mg % stationäre Neueinstellung auf 70 E. in 5 Tagesraten. Salzfreie und Diabetikerkost. Wegen zunehmender Übergröße der Frucht auf ärztliches Anraten Einleitung der Geburt 4 Wochen vor dem errechneten Termin.

Bei der Aufnahme in der Frauenklinik in der 36. Woche Ödeme der Beine, Leibesumfang von 104 cm und Albuminurie. Retinopathia diabetica. Nach Rücksprache mit dem pädiatrischen Konsiliarius Entbindung doch erst in der 38. Woche. Geburt des 51 cm langen reifen Kindes durch Sectio caes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme großes, sehr schwammiges, bewegungsarmes Neugeborenes, ab und zu stöhnend. Acrocyanose. Hypotone Muskulatur. Soforttherapie mit Effortil und Glucose.

Verlauf: Blutzucker des 1. Tages: 28,64 und 50 mg %. In den nächsten Tagen Normalisierung der Blutzuckerwerte. Bis zum 6. Lebenstag 400 g Gewichtsverlust. Interkurrente Dyspepsie. Am 30. Lebenstag Entlassung in gutem Allgemeinzustand.

F 8 (D.W.) männlich, 3570 g

1. Kind einer 20 j. Pat., die seit ihrem 18. Lebensjahr zuckerkrank ist. Tägliche Insulindosis während der ganzen Schwangerschaft 24 E. Depot-Insulin am Morgen. Immer gutes Allgemeinbefinden. Keine

Diät. Nur 2mal ärztliche Kontrolle. Dabei Blutzuckerwert von 175 mg%.

Bei der Aufnahme in der Frauenklinik wegen vorzeitigen Blasensprungs Varicen und Ödeme der Unterschenkel. Spontangeburt des reifen 50 cm langen Kindes in der 37. Woche. Mütterlicher Blutzucker unmittelbar nach der Entbindung 247 mg %. Neugeborenes sofort in die Kinderklinik verlegt.

Bei der Aufnahme kräftiges Neugeborenes mit perioraler Cyanose und bläulichen Händchen und Füßchen. Schwammiges Aussehen. Leber 1 QF., Milz nicht zu tasten. Blutzucker 39 mg %. Soforttherapie: Ringer-Glucoselösung.

Verlauf: Blutzucker nach 2 Stunden 122 mg %. Wohlbefinden. Bis zum 5. Lebenstag 210 g Gewichtsverlust, ab 6. Lebenstag wieder Anstieg der Gewichtskurve. Ab 8. Lebenstag Anfälle von Cyanose und klonischen Krämpfen, apnoischen Zuständen, Kieferklemme, Temperaturen; frequente Herztöne, vorgewölbte Fontanelle. Unter entsprechender Meningitistherapie Besserung des Allgemeinzustandes ab 27. Tag mit Gewichtszunahme.

Entlassung am 41. Lebenstag mit immer noch etwas pastösem Aussehen.

F 9 (G.R.) männlich, 3350 g

4. Kind einer 39 j. Pat., die seit ihrem 29. Lebensjahr zuckerkrank ist.

1. Kind: 4200 g, 53 cm, Spontangeburt. Zum Zeitpunkt der Befragung lebend und gesund.

2. Kind: Frühgeburt im 7. Monat. 2000 g, Exitus nach 1 Stunde.

3. Kind: Spontangeburt im 8. Monat. Exitus nach 1/4 Stunde.

Todesursache beider verstorbenen Kinder nicht bekannt.

Tägliche Insulindosis während dieser Schwangerschaft 20 E. Depot-Insulin. Diabetesdiät. Allgemeines Wohlbefinden. Regelmäßige Kon-

trolle beim Hausarzt 2mal wöchentlich. Bei der Aufnahme in der Frauenklinik 14 Tage vor dem Termin Leibesumfang von 107 cm. Entbindung in der 38. Woche durch Sectio caes. wegen dringenden Kinderwunsches. Am Tage der Entbindung Nüchternblutzucker 81 mg %. Geburt des reifen 49 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme ödematöses, teigiges, rosiges, heftig schreiendes Neugeborenes mit Cyanose der Händchen und Fußsohlen. Blutzucker 94 mg %. Soforttherapie: O₂, Arterenol, Myokombin, Megacillin und Hostacortin.

Verlauf: Zunächst guter Allgemeinzustand. Wegen einer schweren Myokardstoffwechselstörung im EKG ("Schwere diffuse Myokardstoffwechselstörung, teilweise durch Digitaliseffekt möglich. Zum Kaliumspiegel läßt sich unter Digitalis aus dem EKG nicht Stellung nehmen".) täglich Kal.chlorat. und Cedilanid. Bis zum 13. Lebenstag Absinken der Elektrolyte zu Normalwerten. Bis zum 5. Lebenstag 320 g Gewichtsverlust, dann wieder guter Anstieg der Gewichtskurve. Weiterhin Wohlergehen. Entlassung am 41. Lebenstag in gutem Allgemeinzustand.

F 10 (K.A.) weiblich, 4300 g

1. Kind einer 33 j. Pat., die seit ihrem 31. Lebensjahr zuckerkrank ist. Labilität und schwierige Einstellbarkeit des Diabetes bekannt, daher ständige fachärztliche Kontrolle. (Komplette Angaben von der Mutter nicht zu ermitteln.)

Bei der Aufnahme in der Frauenklinik in der 35. Woche starke Beinödeme, RR 140/100 mm Hg, Albuminurie. Nephropathia gravidarum. Wegen der zunehmenden Ödeme Entbindung in der 36. Woche durch Sectio caes. Geburt des reifen 55 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme auffallend großes, aufgedunsenes Neugeborenes, das schlapp auf dem Tisch lag, mit perioraler Cyanose und bläulichen Händchen und Füßchen. Leber 1 QF., Milz nicht zu tasten. Serumelektrolyte etwas über der Norm. Blutzucker 120 mg %. Soforttherapie: O₂, Herz-Kreislaufmittel, Deltacortril.

Verlauf: Allmählich Besserung bis zum 5. Lebenstag. Auf dem Röntgenbild des Thorax rechtsvergrößertes Herz. Am 7. Lebenstag im EKG Myokardstoffwechselstörung ("Schwere diffuse Myokardstoffwechselstörung, Hypokaliämie?"). Neugeborenenikterus, der sich genügend zurückbildete. Bis zum 5. Lebenstag 400 g Gewichtsverlust, dann regelmäßige Zunahme. Kind wirkte ab 8. Lebenstag frischer. Am 30. Lebenstag Entlassung des immer noch etwas ödematös wirkenden, sonst gesunden Kindes.

F 11 (B.J.) männlich, ? g

(Komplette Unterlagen der Krankengeschichte nicht zu ermitteln.)

4. Kind einer 36 j. Pat., die seit ihrem 29. Lebensjahr, d.h. seit ihrer ersten Schwangerschaft, zuckerkrank ist. Mutter und Großmutter mütterlicherseits ebenfalls diabetisch.

1. Kind: Totgeburt. Während der Schwangerschaft häufig Albuminurie.

2. Kind: Durch Sectio caes. geboren. Aufgeschwemmtes Aussehen. Mißbildungen, die einem Status Bonnevie-Ulrich zugeordnet wurden. Kind zum Zeitpunkt der Befragung noch lebend.

3. Kind: Durch Sectio caes. geboren. Multiple Mißbildungen des Skelettsystems und ödematös gedunsenes Aussehen. Kind lebt.

Während der 4. Schwangerschaft (Pat.) tägliche Insulindosis je 40 E. Depot-Insulin morgens und abends, so daß sich der Nüchternblutzucker zwischen 178 und 189 mg % gehalten hatte. Keine Acetonurie. Laufende ambulante Überwachung des Stoffwechsels. Im 7. Monat stationäre Beobachtung.

Entbindung in der 37. Woche. ebenfalls durch Sectio caes., da die Mutter an Meningitis (*Listeria monocytogenes*) erkrankt war. Sofort nach der Geburt Verlegung in die Kinderklinik wegen Analathresie. Nach der Operation in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

F 12 (Z.R.) weiblich, 3800 g

3. Kind einer 27 j.Pat., die seit ihrem 18. Lebensjahr zuckerkrank ist.

1. Kind: Zangengeburt, noch heute lebend und gesund.

2. Kind: Riesenkind, das am 23. Lebenstage verstarb (s.F 3).

Tägliche Insulindosis während dieser Schwangerschaft zu Beginn 16-20 E.Lente-Insulin. Keine Diät. Blutzuckerwerte zwischen 100 und 150 mg %. In den letzten 3 Monaten angeblich Acetonurie.

Regelmäßige 3-4 wöchentliche Kontrolle beim Hausarzt. Entbindung in der 40. Woche spontan nach Einleitung mit Oxytocininfusionen wegen Verdachts auf Übertragung. Geburt des reifen 51 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme dickes, schwammiges Neugeborenes mit auffallend kleiner Stirn. Leber 3 QF., Milz nicht zu tasten. Herz und Lungen physikalisch o.B. Soforttherapie: O₂-Gaben.

Verlauf: Im Röntgenbild des Thorax Vergrößerung des Herzens, dabei Hyperkaliämie von 9,7 mval/l. (EKG: "Zeichen einer schweren Myokardstoffwechselstörung, jedoch im Sinne einer typischen Hypokaliämie mit T-U-Verschmelzungswellen, ausgeprägter Abflachung von S-T, Senkung von S-T in den Ableitungen II und III, daneben geringgradige, aurikuläre Reizleitungsstörung."). Infolgedessen weitere Therapie mit Cedilandid, Esidrix und Dauertropf mit Dextrose, NaCl und Decortin. Blutzuckerkontrolle ergab 70 mg %. Kaliumwert am 3.Lebenstag auf 4,5 mval/l abgesunken, ebenfalls normale Natrium- und Chlorwerte. Am 5.Lebenstag deutliche Besserung des Allgemeinzustandes. O₂-Zufuhr nicht mehr nötig. Nach 500 g Gewichtsverlust stetige Zunahme. Nach 5 Wochen Entlassung eines gesunden Kindes.

F 13 (M.E.-R.) männlich, 2500 g

4. Kind einer 27 j.Pat., die seit ihrem 25.Lebensjahr zuckerkrank ist.

1. Kind : Spontangeburt, heute noch lebend und gesund. Pat. zu dieser Zeit noch nicht manifest diabetisch.
2. Kind : Totgeburt im 8. Monat. 1 Jahr später Manifestwerden des Diabetes.
3. Kind : Ebenfalls Totgeburt im 8. Monat.

Tägliche Insulindosis während dieser Schwangerschaft zu Beginn 20 E. Depot-Insulin, gegen Ende 30 E. Regelmäßige Kontrolle beim Hausarzt während der ersten Schwangerschaftshälfte 4 wöchentlich, später 14tägig. Im 5. Monat stationäre Neueinstellung des Diabetes. Erneute Klinikaufnahme 6 Wochen vor dem errechneten Termin. Auffallende Ödeme, Varicen und ein Leibesumfang von jetzt schon 91 cm. Wegen Hydramnions und schlechter kindlicher Herztöne Indikation zur Sectio caes. gegeben. Entbindung in der 34. Woche! Mütterlicher Blutzucker am Entbindungstag um 9.00 Uhr 124 mg %, um 16.00 Uhr 95 mg %, um 19.00 Uhr 120 mg %. Geburt des nahezu reifen 47 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme schlaffes, ödematöses Neugeborenes mit blauen Händchen und Füßchen. Regelmäßige Atmung. Herz und Lungen physikalisch o.B. Soforttherapie: O₂-Zufuhr, Glucoseinfusion. Del-tacortril, Megacillin, Cedilanid. Blutzucker nach der Infusion 200 mg %. Im Röntgenbild des Thorax geringe Herzvergrößerung.

Verlauf: Während der nächsten Tage physiologischer Neugeborenenikterus. Kind erholte sich gut. Bis zum 8. Lebenstag Gewichtsverlust von 380 g, anschließend regelmäßige Zunahme. Am 22. Lebenstag im EKG Anzeichen für Myocardstoffwechselstörung ("Flache T-, gesenkte S-T-Strecken, besonders in Ableitung III, spricht für Myokardstoffwechselstörung. Elektrolyte?"). Natrium- und Kaliumwerte etwas erhöht. Nach entsprechender Therapie Normalisierung bis zum 48. Lebenstag. Entlassung in gutem Allgemeinzustand.

2. Kind einer 30 j. Pat., die seit ihrem 27. Lebensjahr zuckerkrank ist.

1. Kind : Totgeburt aus unbekannter Ursache. Im selben Jahr Ausbruch des manifesten Diabetes.

Tägliche Insulindosis während dieser Schwangerschaft 20 E. Depot-Insulin bis zum 6. Monat, später 40 E.

Regelmäßige 10-14tägige Kontrolle beim Hausarzt mit Urinuntersuchungen.

1 Woche vor errechnetem Termin Aufnahme in der Frauenklinik. Wegen Hydramnions Fruchtblasensprengung. Im Verlauf der nächsten Stunden Febris sub partu und Verschlechterung der kindlichen Herztöne. Indikation zur Sectio caes. gegeben. Geburt des reifen 51 cm langen Kindes. Sofort Verlegung in die Kinderklinik.

Bei der Aufnahme etwas müdes, teigiges, dickes Neugeborenes mit perioraler Cyanose und bläulichen Unterarmen und Unterschenkeln. Sonst kein krankhafter Befund. Soforttherapie: Lobelin.

Verlauf: Zunächst Rückgang der Cyanose und Besserung des Allgemeinzustandes. Am 3. Lebenstag rasche, unregelmäßige Atmung. Erhöhter Natriumwert im Serum (150 mval/l). Im Röntgenbild des Thorax Herzvergrößerung. Blutzucker 76 mg %. Therapie mit Cedilanid, Megacilin und Deltacortril. Bis zum 7. Lebenstag 400 g Gewichtsverlust, anschließend gute Gewichtszunahme. Physiologischer Neugeborenenikterus. Entlassung in der 3. Lebenswoche in gutem Allgemeinzustand.

3. Diskussion

Im Folgenden soll versucht werden, die zu Beginn der Arbeit gestellte Frage zu beantworten, welche Faktoren dazu beitrugen, daß 5 der 14 Neugeborenen in den ersten Lebenstagen verstarben. Handelte es sich in den Fällen der 9 überlebenden Kinder um günstigere Voraussetzungen für eine gesunde Entwicklung? Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß es nicht möglich war, von allen 14 Frauen Näheres über ihre Zuckerkrankheit und den Schwangerschaftsverlauf zu erfahren. Die Patientinnen waren entweder nach unbekanntem Wohnort verzogen oder weder auf briefliche noch auf mündliche Befragung zu einer Auskunft zu bewegen, da sie sich nicht mehr genau erinnern konnten. Die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten folgende:

Im Fall 1 steht die intrakranielle Blutung mit der hämorrhagischen Säuglingspneumonie im Vordergrund der möglichen Todesursachen. Es erhebt sich die Frage, ob die Blutung nicht eher auf ein Geburtstrauma als auf einen schädigenden Einfluß von der zuckerkranken Mutter zurückzuführen ist. Die Geburt erfolgte spontan ohne Komplikationen. Das Kind war nicht ganz reif, sofort ohne Tonus und ohne kräftiges Schreien. SCHWARTZ (63) berichtet, in der Pathogenese intrakranieller Blutungen spiele die Frage einer primären intrauterinen Asphyxie, die sekundär zu Gefäßrupturen führe, eine große Rolle. Die Ursache dieser Asphyxie werde in einer vorübergehenden Drosselung des utero-placentaren Kreislaufs gesehen, die ihrerseits zu Rückstauerscheinungen in den fetalen Venengebieten führte, die dann blutungsauslösend wirke. Ursächlich dafür kämen nur präeklampsische Symptome in Betracht. Der Verfasser stellt zur Diskussion, ob die diabetische Stoffwechsellage in Verbindung mit einer Präeklampsie genüge, derartige Drosselungen zu erzeugen. Nach seinen Beobachtungen hätten von 10 perinatal verstorbenen Kindern fast alle Mütter eine Präeklampsie gehabt. Vier Sektionen der Neugeborenen hätten intrakranielle Blutungen ergeben. Da in unserem Fall die Mutter keinerlei präeklampsische Zeichen aufwies, scheidet diese Ursache aus. Aber man sollte doch eine utero-placentare Durchblutungsstörung - hier durch andere Faktoren ausgelöst - berücksichti-

gen, da die Frau tags zuvor von einem Auto angefahren worden war. Außer einem Bluterguß trug sie zwar keine subjektiven Beschwerden davon, aber es könnte durch die sicher vorhandene Erregung der vegetativen Regulationsmechanismen eine lokale Gefäßkrise entstanden sein, an einem Ort großer Empfindlichkeit schädigend gewirkt und auch in der folgenden Nacht zum Geburtsbeginn geführt haben. Am allerwahrscheinlichsten jedoch hat eine unmittelbar geburtstraumatische Blutung vorgelegen, die zu Atemstörungen und allgemeiner Vitalitätsminderung des Kindes beigetragen hatte. Hinzu kommt die mangelnde Infektabwehr des nicht ganz reifen Neugeborenen, so daß sich eine Pneumonie unter "günstigen" Bedingungen ausbreiten konnte und zum Tode führte. Die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen intrakranieller Blutung und der E.d. wird somit abgelehnt. - Es ist noch zu berichten, daß die Mutter angab, immer an der "Untersuckergrenze" gelebt zu haben. Es wären demzufolge eher Mißbildungen durch Hypoxydase oder schon intrauteriner Fruchttod zu erwarten gewesen. Ob sich die Pyelitis im 8. Monat entscheidend ausgewirkt haben könnte, soll dahingestellt bleiben.

Gerade diesem Fall ist zu entnehmen, daß eine besonders sorgfältige Überwachung während der Schwangerschaft und Geburt getroffen worden war. Der Mutter ist auch die Gefährdung gerade des ersten Kindes bekannt gewesen, so daß sie auf möglichst günstige Voraussetzungen für eine gesunde Entwicklung des Kindes bedacht war. Sie galt außerdem wegen hoher Blutzuckerwerte als schwer diabeteskrank. Sie hatte also mehrere Gründe, ihren Schwangerschaftsverlauf sehr korrekt zu verfolgen. Sie ließ sich alle 14 Tage bei ihrem Hausarzt kontrollieren und hielt strenge Diät ein. Die spontane Geburt erfolgte in der 37. Woche im Beisein eines Internisten. Das Kind bekam O₂ und Medikamente für Atmung und Kreislauf, doch anscheinend keine Antibiotika für die mangelnde Infektabwehr und keine Glucose. Man sollte die E.d. nicht an erster Stelle für den letalen Ausgang verantwortlich machen. Zufälligerweise erlitt eben gerade das Kind einer Diabetikerin ein Geburtstrauma, das bekanntlich bei allen Neugeborenen eine häufige Todesursache bildet.

Im Fall 2 konnte wegen fehlender Angaben nicht beurteilt werden, welche Schadensfaktoren zur Wirkung gekommen sein könnten. Immerhin handelte es sich um ein durch Sectio caesarea entbundenes Riesenkind, das, wie erwähnt, besonderer Gefährdung ausgesetzt ist.

Im Fall 3 ist der späte Tod, am 23. Lebenstag - bereits außerhalb der Zeit der perinatalen Sterblichkeit - bemerkenswert. Fachgerechte ärztliche Behandlung des Neugeborenen vermochte die unzureichende Versorgung während der Schwangerschaft nicht mehr zu kompensieren. Das Kind ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit an den Folgen der E.d. zugrunde gegangen. Die Mutter ließ sich wegen öfteren Wohnsitzwechsels nicht regelmäßig kontrollieren. Sie konnte keine genauen Angaben mehr über den Schwangerschaftsverlauf machen und hatte mehrmals einen neuen Hausarzt aufgesucht. So ging sie auch erst zum errechneten Termin in die Klinik, was in diesem Falle zu spät gewesen war. Es handelte sich nämlich um ein Hydramnion mit einem Riesenkind, das den vaginalen Geburtsmechanismus durch schwierige Armentwicklung bei Narbendamm der Mutter erschwerte. Hier wäre die künstliche Geburt durch Sectio caesarea zu einem früheren Termin wohl die Methode der Wahl gewesen. In typischer Weise wurde diesem Kinde während der intrauterinen Entwicklung nicht genügende Sorgfalt zuteil.

Da zu Fall 4, insbesondere zur Vorgeschichte der Mutter, keine ausreichenden Angaben vorlagen, konnte die Diskussion nur eine annähernde Klärung der zum Tode des Neugeborenen führenden Ursachen erbringen. Es handelte sich nicht mit Sicherheit um einen typischen Icterus gravis neonatorum, denn allem Anschein nach war die Gelbfärbung erst jenseits der 36-Stunden-Grenze aufgetreten. Außerdem machte das Kind keinen sicher kranken Eindruck und hatte vor allen Dingen keine Anämie. Folglich glich das Krankheitsbild mehr demjenigen der "diabetogenen Erythroblastose". Das Kind hatte sich nach 2 Blutaustauschtransfusionen gut erholt, und die gelbe Hautfärbung hatte langsam abgenommen. Im Allgemeinen sind ja auch die ersten Kinder bei der Konstellation einer Rh-Inkompatibilität nicht so gefährdet wie die nachfolgenden. Auffallend im Krankheitsverlauf des Neugeborenen waren die zunehmende Blutgerinnungsfähigkeit und

die von den Pathologen festgestellte massive Embolie. Ob nun ein plötzliches Herzversagen, wie es bei Kindern zuckerkranker Mütter vorkommt, vorgelegen hatte, muß dahingestellt bleiben.

Im Fall 5 ist anzunehmen, daß das Neugeborene an den Folgen der E.d. gestorben ist, da es sich wahrscheinlich um die sogenannte trügerische Reife von Neugeborenen zuckerkranker Mütter handelte. Zu den hyalinen Lungenmembranen wird es entweder durch Unreife des kindlichen Lungengewebes gekommen sein, oder durch Reizung des fetalen Atemzentrums mit vorzeitiger intrauteriner Atmung mit Fruchtwasser-aspiration infolge Hypoxämie bei entwicklungsgestörter Placenta. Hinzu kam als Ausdruck der mangelnden Reife das Versagen der Kh-Stoffwechselregulation. Es ist zwar bekannt, daß die Mutter schon vor 2 Jahren während einer Schwangerschaft Acetonurie, Albuminurie und Retinopathia diabetica gehabt hatte, aber ein Kind zur Welt gebracht hatte, das am Leben bleiben konnte (s. Fall 7). So ist an Hand des Falles 5 zu vermuten, daß die durch den Diabetes der Mutter ausgelösten Störungen in Auswirkung auf weitere Schwangerschaften fortgeschritten wären.

Im Fall 6 wurde das Kind zwar auch sofort in die Kinderklinik eingewiesen, weil es Kind einer diabetischen Mutter war, doch konnte klinisch kein krankhafter Befund erhoben werden. Es ist zu beachten, daß die Frau Diabetikerin in der 3. Generation ist. Sie trug ihre 5. Schwangerschaft aus und hatte vermutlich während der vorausgegangenen Graviditäten Erfahrungen gesammelt, so daß sie jetzt die erforderlichen Vorschriften einhielt. Immerhin waren ja auch 2 ihrer früher ausgetragenen Kinder noch vor dem Termin tot geboren worden. Oder sollte man annehmen, daß im Verlauf so ausgeprägter erblicher Manifestation das endokrine Zusammenspiel besser aufeinander abgestimmt wäre und die Fruchtentwicklung ungestörter verlief? Bekanntlich werden mit zunehmender Geburtenzahl die kindlichen Lebensaussichten schlechter.

Der Fall 7 (Geschwister von F 5) scheint gegen alle Regeln zu verstoßen. Trotz Hydramnions, Retinopathia diabetica, Hyperglykämie, Acetonurie der Mutter und trotz hypoglykämischen Schöcks des Kindes am ersten Lebenstag konnte es überleben. Die Patientin stand in 2-4

wöchentlicher ambulanter Kontrolle und wurde im 7. Monat stationär beobachtet. Infolge genauer Überwachung erhielt sie strenge Diät und optimale Insulineinstellung. Die Entbindung wurde 2 Wochen vor den errechneten Termin verlegt und unter Anwendung der Sectio caesarea durchgeführt. Es ist anzunehmen, daß diese Maßnahme für das Kind lebensrettend war, denn es wog zu diesem Zeitpunkt schon 3860 g bei 51 cm Körperlänge.

Im Fall 8 wurde wiederum kein pathologischer Befund erhoben. Es war das erste Kind der Mutter, die sich angeblich während der ganzen Schwangerschaft nur 2mal ärztlich kontrollieren ließ, weil sie sich immer wohlgefühlt hatte und keine Beschwerden hinsichtlich des Diabetes verspürte. Wahrscheinlich war die mütterliche Stoffwechsellage relativ gut ausgeglichen. Dies ist somit wieder ein Beispiel dafür, daß Kinder diabetischer Mütter ihr Leben ohne Schwierigkeiten beginnen können. Doch sollten generell auch solche Frauen mit leichtem Diabetes, denen es gutzugehen scheint, einer regelmäßigen Überwachung unterstehen, da wir ja wissen, daß schon die Schwangerschaften der Prä-Diabetikerinnen gefährdet sind.

Im Fall 9 hatte die Mutter vorher 3 Kinder zur Welt gebracht, von denen nur eins lebt. Jetzt wurde strenge Diät eingehalten und die Patientin 2mal in der Woche beim Hausarzt kontrolliert. Sie wurde in der 38. Woche durch Sectio caesarea entbunden. Unter guter kinderärztlicher Versorgung konnte eine schwere Myokardstoffwechselstörung, die aus dem EKG zu ersehen war, behoben werden.

Im Fall 10 befand sich die Patientin sowohl in internistischer als auch gynäkologischer Behandlung, wo streng auf Blutzuckerwerte zwischen 100 und 200 mg % geachtet worden war. Es bestand niemals eine Hypoglykämie. Das Kind wurde schon in der 36. Woche durch Sectio caesarea entbunden. Es wog zu diesem Zeitpunkt bereits 4300 g bei einer Körperlänge von 55 cm. Aus fast leblosem Zustand konnte es in der Kinderklinik durch O_2 , Herz-Kreislaufmittel, prophylaktische Medikamente gegen Lungenhyalinose und mangelnde Infektabwehr am Leben erhalten werden.

Im Fall 11 handelt es sich um das einzige mit Mißbildungen geborene Kind der 14 untersuchten Fälle. Eine Erklärung liegt nahe, denn die Mutter hat im 2. und 3. Monat eine sehr unausgeglichene Stoffwechsellaage gehabt und zwischen Coma und hypoglykämischen Schockzuständen geschwankt. Die Entbindung wurde dann in der 37. Woche durch Sectio caesarea vorgenommen, da die Frau 14 Tage vorher an Meningitis erkrankt war. Wegen des Diabetes befand sich die Patientin in ständiger internistischer Kontrolle. Es ist zu erwähnen, daß sie bereits 2 Kinder mit Mißbildungen und ein Kind tot geboren hatte.

Im Fall 12 (Geschwister von F 3) waren die auffälligsten Befunde die Hyperkaliämie und die Herzvergrößerung. Das Kind konnte aber nach 5 Wochen infolge entsprechender Therapie in gesundem Zustand nach Hause entlassen werden. Die Kontrolle während der Schwangerschaftsmonate war ausreichend gewesen. Es bestand allerdings während der letzten 3 Monate Acetonurie.

Im Fall 13 wurde das Kind als Frühgeborenes der 34. Woche in die Kinderklinik eingewiesen. In der Reihe der 14 untersuchten Fälle ist dieses Kind am frühesten vor dem errechneten Termin auf die Welt gekommen und auch durch Sectio caesarea geboren worden. Dabei war es nahezu reif. Man sieht in diesem Fall eines besonders gut, nämlich die Wichtigkeit der ärztlichen Überwachung der Schwangeren. Die Patientin war bis zum 5. Monat alle 4 Wochen zur Untersuchung gekommen. Dann wurde sie stationär neu eingestellt und anschließend im Abstand von 14 Tagen kontrolliert. Es hatte sich sicher als zweckmäßig erwiesen, zu jenem frühen Zeitpunkt künstlich zu entbinden, denn auch hier lag ein Hydramnion vor. Das Kind hatte Geburt und erste Lebenstage gut überstanden. Es zeigte nur leichte Symptome der E.d., eine am 22. Lebenstag festgestellte Myocardstoffwechselstörung mit leicht erhöhten Natrium- und Kaliumwerten im Serum, die sich am 42. Lebenstag wieder normalisiert hatten. Wir sehen, daß gerade bei den 2., 3., 4. und folgenden Kindern mit der Zuverlässigkeit der Mutter zu rechnen ist. Die Frauen sind dann besonders vorsichtig geworden. Diese hatte von 3 vorher geborenen Kindern eins behalten können.

Im Fall 14 wurde eine Natriumerhöhung und eine leichte diabetogene Erythroblastose festgestellt. Sonst ging es dem Kinde gut. Die Mutter war ausreichend überwacht worden. Sie ging bis zum 5. Monat alle 14 Tage zum Hausarzt, später alle 10 Tage. Weil man im Urin niemals Zucker fand, sei der Blutzucker gar nicht bestimmt worden. Offenbar handelte es sich wieder um eine gut kompensierte Diabetikerin. Glücklicherweise lagen in der 40. Woche Geburtsgewicht und Körperlänge noch im Normbereich. Die Indikation zur Sectio caesarea war durch Hydramnion, LITZMANNschen Asynklitismus und febris sub partu gegeben.

Zusammengefaßt ergab sich Folgendes aus den 14 katamnestischen Untersuchungen: Die Mütter von allen Kindern, die überlebten, standen in regelmäßiger guter ärztlicher Überwachung. Die Voraussetzung dafür war durch die einsichtige Haltung und die zuverlässige Mitarbeit der schwangeren Patientinnen gegeben. Es ist nämlich entscheidend, daß sie oft genug zur Kontrolle kommen. Die Fälle mit letalem Ausgang lehrten uns, daß sachgemäße kinderärztliche Versorgung versäumte pränatale Sorgfalt nicht mehr auszugleichen vermag. 3 Neugeborene erlagen den Folgen der E.d. . Bei 1 Kind ist diese Ursache nur in 2. Linie in Betracht zu ziehen. 1 Kind ist wahrscheinlich an einer geburtstraumatischen Blutung gestorben. Man überlegt, was von ärztlicher Seite versäumt sein könnte, da 5 Kinder verstarben. Es bleibt allein der Fall 1, der allerdings nur indirekt den Folgen der E.d. zugeordnet worden ist. Warum zögerte man mit der Entbindung bis zum errechneten Termin? Vielleicht wäre das Kind heute ohne seine geburtstraumatische Blutung ein gesundes Kind, wenn, wie es sich an führenden Kliniken durchgesetzt hat, um die 36. Woche herum durch Sectio caesarea entbunden worden wäre. Andererseits war keine der erwähnten Indikationen dazu gegeben, wie drohender Fruchttod, Hydramnion, "Verwilderung" des Diabetes und Toxikose. Es ist also an die Tendenz zu erinnern, daß die vorzeitige Sectio bei einer Diabetikerin grundsätzlich großzügiger angewendet werden darf.

IV. Möglichkeiten für eine günstige Beeinflussung der Entwicklung von Kindern zuckerkranker Mütter

1. Bessere Aufklärung der zuckerkranken Frau

Es sollen nun Möglichkeiten für eine günstigere Beeinflussung der Entwicklung von Kindern zuckerkranker Mütter aufgezeigt werden. Es ergab sich zunächst, daß diese kleinen gefährdeten Patienten und ihre Mütter besonderer, sorgfältiger Überwachung bedürfen (46; 50). Die Mutter muß eine ausführliche, überzeugende Aufklärung über die drohenden Gefahren für ihr Kind erhalten. Ihr Verhalten während der Schwangerschaft muß äußerst diszipliniert sein. Die Frau muß die Schwangerschaftsberatung oder den Hausarzt häufig genug aufsuchen und die Anweisungen von ihnen streng befolgen.

Die ärztliche Betreuung sollte gemeinsam vom Gynäkologen, Internisten und Pädiater übernommen werden.

2. Sorgfältige Erhebung der Anamnese

Bei Erhebung der Anamnese ist vorzuschlagen, auf besondere Ereignisse vor der Schwangerschaft und während derselben zu achten, wie z.B. Neigung zu Kohlenhydratstoffwechsellabilität im Sinne von Coma und Schocksymptomen und Folgen einer Dysfunktion der übrigen endokrinen Drüsen. Im Befund sollte immer vermerkt werden, ob sich Ketonkörper im Urin fanden, Toxikoseerscheinungen wie Albuminurie, Ödeme und Blutdrucksteigerung, vermehrte Choriongonadotropinausscheidung und Verdachtszeichen für ein Hydramnion auffielen. Auf die Diskussion des Prä-Diabetes (57; 78) wird im Zusammenhang dieser Arbeit verzichtet.

3. Häufigere Kontrolle der Schwangeren

Für die Behandlung der diabetischen Schwangeren werden folgende Richtlinien vorgeschlagen: Die Patientin soll vom 1. - 6. Monat alle 14 Tage und vom 7. - 9. Monat alle 8 Tage kontrolliert werden.

4. Oberste Richtlinien in der Behandlung

Die Normalisierung des Stoffwechsels ist anzustreben. Blutzuckerwerte zwischen 100 und 200 mg % haben sich am besten bewährt (27; 79). Die tägliche Urinuntersuchung auf Acetonkörper könnte gegebenenfalls von der Patientin selber unternommen werden. Die Insulindosis ist im letzten Drittel der Schwangerschaft individuell zu ändern, entweder zu steigern (3; 79) oder zu senken (76). Es ist günstig, Mineralien wie Calcium zuzuführen und die Vitamine C, A, B₁ (27; 44; 69). Es wird weiterhin vorgeschlagen, Diabetikerdiät einzunehmen und das Kochsalz während der ganzen Schwangerschaft oder mindestens ab 6. Monat einzuschränken (69).

Bei vermehrter Choriongonadotropinausscheidung kann man durch Stilböstrol eine Neutralisierung seitens der Placenta anregen (44). Bei verminderter Ausscheidung besteht die Gefahr des intrauterinen Fruchttodes. Im 3. oder 4. Monat, also zum Zeitpunkt, an dem die Placenta als Inkretorgan in Funktion tritt, soll die Patientin stationär beobachtet werden.

5. Zeitpunkt und Auswahl der Entbindungsmethode

Am besten wird die Patientin 6-8 Wochen vor dem errechneten Termin erneut aufgenommen (21; 58; 64; 79) und in der 36.-38. Woche entbunden. Als Methode der Wahl wird der vaginale Weg, wenn nötig durch Blasensprengung oder medikamentöse Einleitung, empfohlen. Wie schon erwähnt, kann die Sectio caesarea bei der Diabetikerin

grundsätzlich großzügiger angewendet werden. Als unbedingt notwendige Indikation gelten drohender Fruchttod, Hydramnion, "Verwilderung" des Diabetes und Toxikose (27; 37). Zum prophylaktischen Partus präterminalis wird geraten, weil sich möglicherweise ein Riesenkind entwickelt, das zu mechanischen Geburtsschwierigkeiten Anlaß geben kann. Wegen der trügerischen Reife wird von einer Entbindung vor der 34. Woche abgeraten. Zur Entbindung sollte die Mutter auf Alt-Insulin eingestellt werden, da hierdurch die beste Stoffwechselführung gewährleistet ist (5; 63). Man muß mit Wehenschwäche rechnen, die häufig gerade bei Diabetikerinnen beobachtet wurde. Außerdem ist die besondere Empfindlichkeit gegenüber Narkotika zu beachten (67).

6. Besonderheiten bei der Versorgung der Neugeborenen

Durch die vorzeitige Geburt kommen die Kinder als Fetus dysmaturus auf die Welt. Das bedeutet, daß sie so sorgebedürftig wie Frühgeborene sind und als solche behandelt werden müssen. Sie schweben in den ersten 48 Lebensstunden insbesondere, wenn sie durch Sectio entbunden worden waren, in Lebensgefahr wegen drohender Ausbildung von hyalinen Lungenmembranen. Es empfiehlt sich also in jedem Fall, Sekret aus Magen- und Respirationstrakt abzusaugen, sowie O_2 , Wärme und Feuchtigkeit zuzuführen (51). Es ist wichtig, den Blutzucker der Mutter während der Entbindung und den des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt zu ermitteln. Im Falle eines hohen kindlichen Blutzuckersturzes muß sofort Glucose infundiert werden. Bei der Insulinüberproduktion des kindlichen Pankreassystems ist diese Möglichkeit immer gegeben. Meistens wurde 10%ige Glucose in die Nabelvene eingebracht. Mit dieser Maßnahme kann man keinen Schaden anrichten. Es sei sogar manchmal verblüffend, wie einige asphyktische Kinder prompt darauf reagierten. Bei Bedarf kann eine Traubenzuckerinjektion wiederholt werden, oder man gibt 5%igen gesüßten Tee in kleinen Mengen bis zu 10 ccm pro kg Körpergewicht durch die Magensonde (27).

Als Medikamente bewährten sich Digitalis, weil das meistens vergrößerte Herz zur Insuffizienz neigt (27), ferner Decortin zur Vermeidung der Lungenhyalinose und Antibiotica als Infektionsschutz. Bei Polyglobulie ist ein Aderlaß ratsam (8). Da man oft Elektrolytstörungen im Serum beobachtete, wäre es angebracht, die Elektrolyte obligatorisch zu bestimmen, um gegebenenfalls entsprechend zu therapieren.

Zusammenfassung

An Hand von 14 Krankengeschichten von Neugeborenen diabetischer Mütter wurde die aktuelle Bedeutung der Embryopathia diabetica erläutert. Unter Berücksichtigung der Literatur wurde berichtet, wie weit in den letzten Jahren die Forschung nach der Ätiologie vorangeschritten ist und somit die Frage nach den kindlichen Lebensaussichten beantwortet werden kann. Die hohe perinatale Sterblichkeit von 50 % vor 10 Jahren konnte in manchen Kliniken bereits auf 11 und 13 % gesenkt werden.

Von 14 entsprechenden Neugeborenen, die in den Jahren 1958-62 in die Universitätskinderklinik München eingeliefert worden waren, kamen 5 Kinder ad exitum.

Unter Beachtung des Zeitpunktes der schädigenden Einflüsse wurde die Krankheit nach KLOOS (35) unter den Oberbegriff "Fetale Dyshormosen" gestellt. Es handelt sich nämlich um Störungen der frühen und späten Fruchtentwicklung.

Bei der ersten Untersuchung der Neugeborenen fiel allgemein die trügerische Reife auf, die auf einem Mißverhältnis der Reifezeichen untereinander beruht. Äußerlich betrachtet sieht man den Typ des Riesenzwuchses und der Hydrolipophilie, während Atmung und Kreislauf mangelhaft funktionieren, so daß diese Kinder wie Frühgeborene durch eine deutliche Lebensschwäche ausgezeichnet sind.

Die manchmal beobachtete Hypoglykämie innerhalb der ersten 48 Lebensstunden ist nur verwertbar, wenn der mütterliche Blutzuckerspiegel unmittelbar vor oder während der Entbindung bekannt ist. Wenn die Differenz zwischen mütterlichem und kindlichem Wert sehr hoch ist, es sich also um einen steilen Abfall handelt, muß diese therapeutisch durch Glucoseinfusionen behoben werden. Es wird empfohlen, in jedem Fall prophylaktische Glucoseinfusionen durchzuführen. Gelegentlich fielen Serumelektrolyt- und Myokardstoffwechselstörungen auf. Besonders Calcium kann vermindert sein.

Eine auffallende Ähnlichkeit mit der bekannten Neugeborenenerythroblastose bei Blutgruppeninkompatibilität wurde herausgefunden. Da im Gegensatz zu jener bei dieser keine Anämie vorliegt, wurde zur Unterscheidung von HÖRMANN (62) der Begriff der diabetogenen Erythroblas-

tose eingeführt. Mißbildungen gibt es nach wie vor bei Kindern diabetischer Mütter häufiger als bei jenen nicht-diabetischer Mütter (im Durchschnitt 5,3 % gegenüber 2-3 % in der allgemeinen Bevölkerung). Ihre Entstehung fällt in die Zeit der Organogenese. Im Allgemeinen zeigten die Ergebnisse der Autopsie obligatorische Pankreashyperplasie mit Hyperinsulinismus, Vergrößerung von Herz und Leber sowie fetale extramedulläre Blutbildungsherde in Leber und Milz. Vorherrschende Todesursache ist die Lungenhyalinose.

Die Ätiologie der E.d. konnte immer noch nicht restlos geklärt werden. Der Einfluß peristatischer Faktoren scheint wesentlicher zu sein als der der genetischen. Die Diabetikerin leidet vermutlich an einer umfassenderen hormonalen Störung als man bisher wußte, da Dysregulationen im Hormonhaushalt des HVL, der Ovarien, der Placenta, der NNR und nicht selten auch der Thyreoidea festgestellt wurden. Als teratogener Faktor ist die Hypoxämie während der Organogenese der Frucht besonders gefürchtet. Es wurden die Gefahren der Kohlenhydratstoffwechselstörung, der Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere der diabetischen Spätsymptome besprochen. Daß die Pacenta der diabetischen Schwangeren auf Grund schwerer Entwicklungsstörungen Anlaß zu Gasstoffwechselstörungen gibt, wurde an Hand vorliegender Untersuchungen zitiert.

Da sich die erwähnten schädigenden Einflüsse während der gesamten intrauterinen Fruchtentwicklung auswirken können, wurde auf den Wert einer regelmäßigen, häufigeren ärztlichen Kontrolle während der ganzen Schwangerschaft hingewiesen. Dabei muß an eine bessere Mitarbeit der Mütter appelliert und eine ausführlichere Erhebung der Anamnese gefordert werden. Nur so sind die Voraussetzungen für günstigere Lebensaussichten dieser gefährdeten Kinder gegeben. Im Idealfall wäre die Zusammenarbeit von Geburtshelfer, Internist und Pädiater zu wünschen.

Literaturverzeichnis

1. APPELMANS, M., MICHIELS, J., DOYEN, N., Malformations congenitales et endocrinopathies gravidiques. Zblt. Kdhk. 150, 145-256 (1959).
2. BAMATTER, F., Die Klinik der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten. Verh. d. dt. Ges. Inn. Med. 64, 629-651 (1959).
3. BELYAEVA, K.G., Diabetes u. Schwangerschaft. Ber. Gyn. 55, 1-96 (1959).
4. BERLIN-HEIMENDAHL, S. von, Die Krankheiten der Neugeborenen und Frühgeborenen. Stuttgart: F. Enke (1960).
5. BIBERGEIL, H., Klin. Unters. über Lente-Insulin (aus d. Diab. Heim Garz/Rügen). Dtsch. Med. Wschr. 807 (1958).
6. BRUMMELKAMP, W.H., Hyaline Membranes in the lungs of newborn infants. Zbl. Kdhk. 22, 1-36 (1959).
7. BÜCHNER, F., Die Bedeutung peristatischer Faktoren f. d. Entstehung d. Mißbildungen u. Mißbildungskrankheiten. Verh. dt. Ges. Inn. Med. 64, 13-33 (1959).
8. CHAPTAL, J., JEAN, R., ISARN, P., La Polyglobulie pathologique neonatale. Zbl. Kdhk. 171, 137-272 (1959).
9. CLAY, A. M., CRAIG, W. S., Pregnancy complicated by diab. mell. arch. dis. child. 34, 312-317 (1959).
10. COGGESHALL, Ch., ROOT, H. F., Acromegalie and diab. mell. Endocrinology, Vol. 26, No. 1 (1940).

11. COOK, Ch.D., OBRIEN, D., HANSEN, J.D.L., Water and electrolyte economy in newborn infants of diabetic mothers. *Acta paed. (Uppsala)* 49, 121-128 (1960).
12. CRAIG, W.S., Clinical signs of neonatal tetany: with especial reference to their occurrence in newborn babies of diabetic mothers. *Pediatrics* 22, 297-308 (1958).
13. DEKABAN, S.A., The outcome of pregnancy in diabetic women. *J. Pediat. (St.Louis)* 55, 767-776 (1959).
14. DEKABAN, A., Archinecephaly in an infant born to a diabetic mother. *Zbl.Kdhk.* 131, 121-232 (1960).
15. DEKABAN, A., BAIRD, R., The outcome of pregnancy in diabetic women. *Zbl.Kdhk.* 15, 1-96 (1960).
16. DEKABAN, A., The outcome of pregnancy in diabetic women. *J. Pediat. (St.Louis)* 55, 767-776 (1959).
17. DRISCOLL, Sh.G., BENIRSCHKE, K., CURTIS, G.W., Autoptische Befunde bei Neugeborenen diab. Mütter. *Americ. J.Ds.Child.* 100, 818-853 (1960)
Ref. CULLMANN.
18. FARQUAR, J.W., SLAROFF, A., The postnatal weightlost of babies born to diabetic and non-diabetic women. *Arch.Dis.Child.* 33, 323-329 (1958).
19. FARQUAR, J. W., The child of the diab. woman. *Arch.Dis. Child.* 34, 76-96 (1959).
20. FISCHER, A.E., Management of the newborn infant of the diabetic mother. *Zbl.Kdhk.* 126, 113-208 (1961).
Ref. J.B. MAYER.

21. GARNET, J. D., Pregnancy complicated by diabetes. Americ. J. Obstet. Gyn. 79, 140-147 (1960).
22. GELLIS, S.S., HSIA, Yi-Young, The infant of the diabetic mother. A. M. A. J. Dis. Child. 97, 1-41 (1959).
23. GITTLEMAN, J.F., PINCUS, J.B., SCHMERTZLER, E., Diabetes mellitus or the prediabetic state in the mother and the neonate. Effect on the homeostasis of calcium, phosphorus, and some other electrolytes in the neonate on the first day of life. A. M. A. J. Dis. Child. 225, 233-352 (1960).
24. HAGBARD, L., The "pre-diabetic" period from an obstetric point of view. Ber. Gyn. 310, 265-344 (1959).
25. HAUSWIRTH, D., Kinder diabetischer Mütter. Inaugural Diss. (1958). Univ. Kinderkl. Bern.
26. HELLER, L., Das Schicksal der Kinder diabetischer Mütter, Arch. Gyn. 189, 193-196 (1957).
27. HELLER, L., DIEKMANN, H., Schwangerschaft und Geburtsverlauf bei der Diabetikerin und die Betreuung ihres Neugeborenen. Die Medizinische 1167-1173 (1957).
28. HOET, J.J., GOMMERS, A., HOET, J.P., Clinical data on selected cases of prediabetes. III. Kongreß J.D.F. (1958) Dussd.
29. HOET, J.P., Schwangerschaftsendokrinopathien, Deutsch. Med. J. 10, 541-548 (1959).
30. HOET, J.P., HOET, J.J., GOMMERS, A., Endocrine disturbances of pregnancy and foetal pathology. Proceed. of the Royal Soc. of Med. Vol. 52, 813-816 (1959).

31. JACKSON, W.P.U., WOOLF, N., The natural history of prediabetes.
New.Engl.J. of Med. 255, 1183-1185 (1956).
32. JACKSON, W.P.U., Diabetic embryopathie. III. Kongreß J.D. F.
(1958) Düsseldorf.
33. KATSCH, G., Über produktive Diabetikerfürsorge. Verh. dt.Ges.Inn.
Med. 549, (1958).
34. KELLER, W., WISKOTT, A., Lehrbuch der Kinderheilkunde. (1961).
35. KLOOS, K., Fetale Dyshormonosen. (Endokrine Embryopathien u.
Fetopathien.) Deutsch. Med. J. 9, 448-452 (1958).
36. KLOOS, K., Schwangerschaftsendokrinopathie. Morphologie und
Pathogenese der Embryopathia diabetica. Deutsch.
M. J. 10, 541 (1959).
37. KLOOS, K., Embryopathien. Berl. Med. 11, 83-88 (1960).
38. KOSENOW, W., Konstitution und Vererbung. Monatszshr. f. Kdhk.
109, S. 382 (1961).
39. LACHETA, H., Diabetes und Schwangerschaft. Inaug. Diss. (1956).
Univ. Fr. Kl. Würzburg.
40. LABHART, A., Klinik der Inneren Sekretion. Springer-Verlag (1957),
S. 782.
41. LANGE, H., Die perinatale Mortalität bei Diabetes. (Diabetesheim
Garz und Karlsburg) Zbl. Gyn. 82, 1025-1031
(1960).
42. LASS, A., Gefahren der oralen Diabetestherapie während der Schwan-
gerschaft. Gebh. u. Fr. Kl. 18, 1167-1171 (1958).
43. LLUSIA, J.B., Diabetes y gestacion. Ber. Gyn. 258, 201-288 (1959).

44. LOUROS, N.C., FRANGAKIS, Ch., Diabetes und Schwangerschaft. Med.Kl. 54, 2290-2292 (1959).
45. MAYER, J.B., Kinder diabetischer Mütter. Ergänzt.d.Inn. Med.u. Kdhk. 4, 368 (1953).
46. MCLENDON, H., BOTTOMY, R., A critical analysis of the management of pregnancy in diabetic women. Obstet. Gyn. 80, 641-653 (1960).
47. MESTWERDT, G., Zur Begriffsbestimmung bei Erkrankungen der Leibesfrucht. Zbl.Gyn. 332, 265-344 (1959).
48. MESTWERDT, G., Verhalten der Leibesfrucht bei Diabetes und Schwangerschaft. MMW 101, 1880-1887 (1959).
49. MILLER, R., Die Erbllichkeit des Diabetes mellitus. Inaug.Diss. (1956). I. Med. Kl. München.
50. MITOLO, G.R., GRASSI, G., Mortalita perinatale e diabete materno. Zbl.Kdhk. 14, 1-104 (1961).
51. NEWCOMB, A.L., The newborn of diabetic mothers. Zbl. Gyn. 476 (1960).
52. OPALKA, O., Die Entstehung der großen Leibesfrüchte bei Diabetes. Act.Gyn. 258, 201-288 (1959).
53. OSLER, M., PEDERSEN, J., Neonatal weightloss in infants of diabetic mothers. Acta endocr. 29, 458-466 (1960).
54. OSLER, M., Bodyfat of newborn infants of diabetic mothers. Acta endocr. 34, 277-286 (1960).
55. OSLER, M., Bodywater of newborn infants of diabetic mothers. Acta endocr. 34, 261-276 (1960). Ref. BACH.

56. RAMONGUERRA, A.U., ESCANDE, C.E., NARIODENIN, M.E.,
Los hijos de madres diabeticas y prediabeticas.
Zbl.Kdhk. 20, 1-136 (1959).
57. RECKENDORF, H.K., Ältere und neuere Testverfahren zur Diagnose
des Diabetes mellitus. Die Therapie des Monats.
C.F.Boehringer 1, (1961).
58. REIS, R.A., Fertility and infertility. III. Kongreß I.D. F. (1958)
Düssd.
59. ROSA, P., Thyroide et pancreas au foetus. Zbl. Kdhk. 4, 1-120
(1960).
60. ROSE, V., Infants of diabetic mothers. Vergl. Ber.Gyn. 71, 164
(1960). Ref. MESTWERDT.
61. RUBIN, A., MURPHY, P.D., Studies in human reproduction. III.
The frequency of congenital malformations
in the offspring of non-diabetic and diabetic
individuals. J. Ped. (St.Louis) 53, 579-585
(1958).
62. SCHUBERT, E.v., Beobachtungen auf der Entbindungsabteilung der
Diabetikeranstalt in Karlsburg. Gebh. u. Frhk.
9, (1960).
63. SCHWARTZ, M., SCHNEEWEISS, J., BOCK, E., Über perinatale
Sterblichkeit von Kindern diabetischer Mütter.
Schw. Med.Wschr. 90, 751-754 (1960).
64. SIEGELER, H.J., Stoffwechselprobleme bei der Entbindung von
Diabetikerinnen. Deutsch.Med.Wschr. 2324
(1960) II.
65. SILVER, H.K., Butanol-extractable iodine values in the offspring
of diabetic women. A.M.A.J.Dis.Child.96,
144-147 (1958).

66. STUHLFAUTH, K., ENGELHARDT-GOELKEL, A., Med.Kl. (Sonderdruck) 9, 373-374 (1955).
67. TAYLOR, G., MACY, D.Jr., Basis facts in diabetes and pregnancy. Ber.Gyn. 318, 289-336 (1960).
68. THALHAMMER, O., Über einige Probleme der pränatalen Pathologie. Diabetogene Fruchtschädigung, Toxoplasmose, Virusembryopathie. Wiener Med. Wschr. 109, 576-580 (1958).
69. THANNHAUSER, S.J., Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. G.Thieme-Verlag (1957), S. 318.
70. THOMAS, E., Die Beziehungen mütterlicher und fetaler innersekretorischer Drüsen während der Schwangerschaft. Synkainogenese. Mschr. Kdhk. 106, 291-294 (1958).
71. THOMSEN, K., LIESCHKE, G., Untersuchungen zur Placentamorphologie bei Diabetes mellitus. Acta endocr. 29, 602-614 (1958).
72. TOLSTOI, E., The treatment of the pregnant diabetic. Ber.Gyn.u.Geb. 199, 129-248 (1959).
73. WHITE, P., KOSHY, P., DUCKERS, J., The management of pregnancy complicating diabetes and of children of diabetic mothers. The med.cl.of North America Vol.37, No.5 (1953).
74. WHITE, P., Joslin-Clinic, Boston, Massachusetts. Management of diabetes in pregnancy. Transact. of the New England Obstet. and Gyn.Soc. Vol. 7 (1953).
75. WHITE, P., Natural course of pregnancy in diabetes. III. Kongreß J.D.F. (1958), Düssd.

76. WOLFF, G., Diabetes und Schwangerschaft. Med. Mon. Schr. 11, 492-495 (1957).
77. WORM, M., Über das Blutzuckerverhalten von Neugeborenen diabetischer Mütter. Gebh. u. Frhk. 17, 1110-1114 (1957).
78. WORM, M., Wie unterscheidet man Schwangerschaftsglykosurie von echtem Diabetes in der Schwangerschaft. Deutsch. Gesundheitswesen (1957), 1561-1563.
79. WORM, M., Diabetes und Gravidität. Ergebnisse bei 157 Schwangerschaften und Entbindungen zuckerkranker Frauen. Deutsch. Med. Wschr. 802, u. 805-807 (1958).
80. WORM, M., Embryopathie und perinatale Sterblichkeit bei Früchten diabetischer Mütter. Zbl. Gyn. 79, 1853-1857 (1959).
81. ZEUCH, L., Neugeborene diabetischer Mütter. Inaug. Diss. 1958.
82. 61. Tagung der NWD-Gesellschaft f. Gyn. 1962 Braunschweig.

Lebenslauf

Ich, Rotraut Murr, geboren am 20. 3. 1938 zu Berlin-Zehlendorf, bin Tochter des 1939 verstorbenen Privatdozenten für Zoologie Dr. phil. Erich Murr und seiner Ehefrau, der prakt. Ärztin Dr. med. Dr. phil. Liselotte Murr, geb. Danielczick.

Seit der Flucht aus Ostpreußen 1945 lebe ich in Wolfenbüttel/Nds. Dort legte ich an der Anna-Vorwerk-Schule, einem neusprachlichen Mädchengymnasium, im Februar 1957 die Reifeprüfung ab und begann mit dem Sommersemester 1957 mein Medizinstudium an der Universität Tübingen.

Nach insgesamt 5 vorklinischen Semestern bestand ich an der Universität Kiel das Physikum. Im Verlauf des klinischen Studiums war ich während des 1. Semesters an der Universität Münster und während weiterer 6 Semester an der Universität München immatrikuliert, wo ich am 24.10. 1963 das Staatsexamen ablegte.

Zur Zeit bin ich noch an den Münchner Universitätskliniken als Medizinalassistentin tätig, beabsichtige dann nach Erlangung der Doktorwürde und Bestallung das Fachgebiet Psychiatrie zu wählen.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, Frau Professor Dr. S. v. Berlin zu danken für die Überlassung des Themas, das mir Gelegenheit gab, die Vielschichtigkeit des Problems zu sehen, ihr ferner zu danken für das Interesse und die Kritik, mit welcher sie meinen Untersuchungen folgte.

Außerdem bin ich zu Dank verpflichtet der I. und der II. Universitätsfrauenklinik München, der Privatklinik Weidenbach München und den Krankenanstalten Augsburg für die Möglichkeit der Einblicknahme in ihre Krankengeschichten.



